

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ÓPTICA**  
**DEPARTAMENTO DE ÓPTICA II (OPTOMETRÍA Y VISIÓN)**



**TESIS DOCTORAL**

**Función visual fotópica y mesópica y el perfil del espesor  
retiniano en diabéticos tipo 2 sin retinopatía**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Shroug M. Aldaham**

DIRECTORA

**María Cinta Puell Marín**

Madrid, 2018

**Universidad Complutense de Madrid**  
**Facultad de Óptica y Optometría**  
**Departamento de Óptica II: Optometría y Visión**



**FUNCIÓN VISUAL FOTÓPICA Y MESÓPICA  
Y EL PERFIL DEL ESPESOR RETINIANO  
EN DIABÉTICOS TIPO 2 SIN RETINOPATÍA**

**Tesis Doctoral**

Presentada a la Universidad Complutense de Madrid en cumplimiento del requisito de tesis por el grado de Doctor en Óptica, Optometría y Visión

**Presentada Por**  
Shroug M. Aldaham

**Directora**  
M<sup>a</sup> Cinta Puell Marín

**Madrid, 2017**

**©Shroug M. Aldaham, 2017**

**Universidad Complutense de Madrid**  
**Facultad de Óptica y Optometría**  
**Departamento de Óptica II: Optometría y Visión**



**FUNCIÓN VISUAL FOTÓPICA Y MESÓPICA  
Y EL PERFIL DEL ESPESOR RETINIANO  
EN DIABÉTICOS TIPO 2 SIN RETINOPATÍA**

**Tesis Doctoral**

**Presentada Por**  
Shroug M. Aldaham

**Madrid, 2017**

**©Shroug M. Aldaham, 2017**

## **Agradecimientos**

Mis agradecimientos para:

El gobierno del Reino de Arabia Saudí representado por el Ministerio de educación por el apoyo con la beca y permitirme hacer el doctorado en la Universidad Complutense de Madrid.

La agregaduría cultural de Arabia Saudí en Madrid, que representa el Ministerio de Educación fuera de Arabia Saudí, por su apoyo administrativo a los estudiantes becarios de Arabia Saudí que están estudiando en el Reino de España.

La Universidad Complutense de Madrid por crear un buen ambiente educacional y científico para los estudiantes extranjeros que están estudiando en la UCM.

El Profesor Neil Parry de la Universidad de Manchester, (Reino Unido) por su ayuda desde el principio en el desarrollo de los protocolos de medición de la sensibilidad al contraste usando el software VPE y por sus valiosas recomendaciones y comentarios sobre el estudio de la sensibilidad al contraste en esta tesis.

La empresa de Carl Zeiss por el préstamo de la OCT Cirrus 4000-HD para la Clínica Universitaria de Optometría en la Facultad de Óptica y Optometría de la UCM y por el uso del aparato para este estudio.

Los pacientes que han dado su tiempo para participar voluntariamente en esta investigación.

La escuela de los mayores de la UCM.

La Dra. María del Carmen Martín-Ridaura del Servicio de Prevención y Promoción de la Salud del Ayuntamiento de Madrid (Unidad de Diabetes) por su valiosa colaboración en el reclutamiento de los pacientes diabéticos para este estudio.



A las personas de la Facultad de Óptica y Optometría de todos los departamentos que he tenido la oportunidad de conocer desde 2012 cuando empecé en el programa de doctorado.

La directora de la biblioteca de la facultad de Óptica y Optometría, María Jesús Santurtún de la Hoz, y su equipo, por explicarme las dudas que tenía cuando estaba buscando los artículos o libros durante el doctorado.

La directora de la tesis, Dra. M<sup>a</sup> Cinta Puell Marín, por aceptar mi propuesta sobre la investigación de la función visual en los diabéticos en el 2011, antes de matricularme en el doctorado, cuando estaba en Arabia Saudí, y por su dirección de la tesis.

Por último, a mi familia por su apoyo.

## **Dedicatoria**

A mi familia.

## Índice

Agradecimientos .....	i
Dedicatoria .....	iii
Lista de símbolos, abreviaturas y siglas .....	xii
Lista de Tablas .....	xiii
Lista de Figuras.....	xvii
Lista de Ecuaciones.....	xix
Resumen .....	xx
Abstract .....	xxiv
Descripción de los Capítulos .....	1
1. Introducción general.....	2
1.1. Diabetes: definición, diagnóstico, tipos y prevalencia .....	2
1.1.1. Hemoglobina glicosilada .....	5
1.1.2. Índice de masa corporal (IMC).....	6
1.2. Visión y diabetes.....	7
1.2.1. Clasificación de Retinopatía Diabética .....	9
1.2.2. La barrera hematorretiniana.....	10
1.2.3. Inflamación.....	12
1.2.4. Las células retinianas.....	14
1.2.5. Los fotorreceptores .....	17
1.2.6. La retina neural y visión .....	18
1.3. El efecto del nivel de iluminación y la adaptación a la oscuridad en la prueba visual .....	19
1.4. Diámetro pupilar .....	22
1.5. Medidas de la función visual.....	23
1.5.1. Agudeza visual .....	23
1.5.1.1. Cuantificación de la AV .....	24
1.5.1.2. El efecto del contraste de las letras en los resultados de la AV .....	25
1.5.2. Sensibilidad al contraste .....	26
1.5.2.1. Métodos psicofísicos para determinar el umbral .....	30
1.5.2.2. Cuantificación de la SC .....	31

1.5.3.	El tamaño del disco del halo .....	32
1.5.3.1.	Cuantificación del disco del halo.....	33
1.5.4.	El campo visual usando la perimetría FDT.....	34
1.5.4.1.	Los parámetros de evaluación en la perimetría FDT .....	36
1.6.	La capacidad diagnóstica de las funciones visuales .....	37
1.7.	El espesor retiniano .....	38
<b>2.</b>	<b>Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>40</b>
2.1.	Razón fundamental del estudio .....	40
2.2.	Preguntas de investigación de la presente tesis .....	41
2.3.	Hipótesis .....	41
2.4.	Objetivos.....	42
<b>3.</b>	<b>Métodos Generales .....</b>	<b>43</b>
3.1.	Información general sobre el estudio (tipo, duración de la recolección de datos y la ubicación) .....	43
3.2.	Consideraciones éticas .....	44
3.3.	Sujetos.....	44
3.4.	Procedimiento del reclutamiento .....	45
3.5.	Los criterios de inclusión .....	46
3.5.1.	Los criterios de inclusión generales para los dos grupos .....	46
3.5.2.	Los criterios de inclusión adicionales por el grupo de diabéticos .....	46
3.6.	Fases de las pruebas .....	47
3.7.	Diferencia inter-ocular .....	49
3.8.	Análisis de datos .....	50
3.8.1.	Tamaño de la muestra.....	50
3.8.2.	Tamaño muestral actual.....	50
3.8.3.	Gestión de los datos .....	51
3.8.4.	Los software estadísticos utilizados.....	51
3.8.5.	Estadística descriptiva .....	51
3.8.6.	La normalidad de la distribución .....	52
3.8.7.	La evaluación de la capacidad diagnóstica de las funciones visuales .....	52
<b>4.</b>	<b>La agudeza visual fotópica y mesópica de alto y bajo contraste y su capacidad diagnóstica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía .....</b>	<b>53</b>
4.1.	Resumen.....	53

4.2. Introducción .....	54
4.3. Métodos .....	55
4.3.1. Sujetos .....	55
4.3.2. Procedimiento de selección y criterios de inclusión .....	55
4.3.3. Agudeza Visual.....	55
4.3.3.1. Descripción de la Carta de AV y los niveles de iluminación.....	55
4.3.3.2. Procedimiento de la prueba .....	56
4.4. Análisis de datos .....	57
4.5. Resultados .....	58
4.5.1. Datos demográficos de la muestra de sujetos .....	58
4.5.2. La media de la AV logMAR de alto y bajo contraste en condiciones fotópicas y mesópicas .....	59
4.5.3. Interacciones entre la iluminación y el contraste de la AV .....	61
4.5.3.1. Diferencia de la iluminación dentro al mismo grupo.....	61
4.5.3.2. Diferencia del contraste dentro al mismo grupo .....	62
4.5.4. Diámetro pupilar.....	63
4.5.5. La capacidad diagnóstica de la AVAC y AVBC fotópica y mesópica.....	64
4.6. Discusión .....	66
4.6.1. La diferencia en la AV entre el grupo control y el grupo diabético .....	66
4.6.2. El diámetro pupilar .....	68
4.6.3. La capacidad diagnóstica de la AVAC y AVBC fotópicas y mesópicas .....	69
4.7. Conclusiones.....	69
<b>5. La sensibilidad al contraste fotópica y mesópica de frecuencias espaciales bajas en diabéticos tipo 2 sin retinopatía .....</b>	<b>70</b>
5.1. Resumen.....	70
5.2. Introducción .....	71
5.3. Métodos .....	73
5.3.1. Sujetos .....	73
5.3.2. Procedimiento de selección y criterios de inclusión .....	73
5.3.3. Sensibilidad al contraste .....	74
5.3.3.1. El Software y el Aparato .....	74
5.3.3.2. El método psicofísico y la descripción de los paradigmas diseñados de la SC.....	75
5.3.3.3. Secuencia de las medidas de la sensibilidad al contraste fotópicas y mesópicas .....	78

5.4. Análisis de datos .....	80
5.5. Resultados .....	81
5.5.1. Datos demográficos de la muestra de sujetos .....	81
5.5.2. Efectos principales y las interacciones.....	82
5.5.3. La media de la SC fotópica y mesópica.....	82
5.5.4. Interacciones entre la iluminación y la frecuencia espacial .....	84
5.5.4.1. La diferencia de iluminación dentro al mismo grupo .....	84
5.5.4.2. La comparación entre las frecuencias espaciales dentro del mismo grupo .....	86
5.5.5. La diferencia en la SC entre los subgrupos de edad para las tres frecuencias espaciales .....	87
5.5.6. La diferencia en la SC según la duración de la diabetes .....	87
5.5.7. La diferencia en la SC según la HbA1c en el grupo diabético .....	88
5.5.8. El diámetro pupilar en condiciones fotópicas y mesópicas.....	88
5.6. Discusión .....	89
5.6.1. Diferencia en la SC entre los grupos control y de los diabéticos .....	89
5.6.2. Diferencia en la iluminación dentro el mismo grupo.....	93
5.6.3. Diferencia en la SC según la duración de la diabetes.....	93
5.6.4. Diferencia en la SC según la HbA1c .....	94
5.6.5. Diámetro pupilar.....	95
5.7. Conclusiones .....	95
<b>6. El tamaño del disco del halo, su correlación con la agudeza visual mesópica y su capacidad diagnóstica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía .....</b>	<b>96</b>
6.1. Resumen.....	96
6.2. Introducción .....	97
6.3. Métodos .....	99
6.3.1. Sujetos .....	99
6.3.2. Procedimiento de selección y criterios de inclusión .....	99
6.3.3. Descripción del aparato del tamaño del disco del halo .....	99
6.3.4. El procedimiento de la medida .....	100
6.4. Análisis de datos .....	101
6.5. Resultados .....	102
6.5.1. Datos demográficos de la muestra de sujetos .....	102
6.5.2. La media del tamaño del disco del halo.....	103

6.5.3.	Diferencia en el tamaño del disco del halo entre los subgrupos de edad .....	104
6.5.3.1.	Diferencia en el tamaño del disco del halo entre los subgrupos de edad en la muestra total .....	104
6.5.3.2.	Comparación del tamaño del disco del halo entre los subgrupos de edad en el grupo de control .....	105
6.5.3.3.	Comparación del tamaño del halo entre los subgrupos de edad en el grupo de diabéticos .....	106
6.5.4.	Comparación del tamaño del disco del halo según la duración de la diabetes .....	107
6.5.5.	Comparación del tamaño del halo según la HbA1c .....	108
6.5.6.	Correlación entre el tamaño del halo y la AV .....	109
6.5.6.1.	Correlación entre el tamaño del halo y la AV en el grupo control .....	110
6.5.6.2.	Correlación entre el tamaño del halo y la AV en el grupo de diabéticos .....	111
6.5.7.	La capacidad diagnóstica del tamaño del disco del halo y la AV mesópica .....	112
6.6.	Discusión .....	114
6.6.1.	Diferencia en la media del tamaño del disco del halo entre los dos grupos .....	114
6.6.2.	Comparación del tamaño del disco del halo entre subgrupos de edad .....	114
6.6.3.	Comparación del tamaño del disco del halo en relación con la duración de la diabetes .....	116
6.6.4.	Comparación del tamaño del disco del halo en relación con subgrupos de la HbA1c .....	116
6.6.5.	Correlación entre el tamaño del disco del halo y la AV mesópica .....	117
6.6.6.	La capacidad diagnóstica del tamaño del disco del halo y la AV mesópica .....	118
6.7.	Conclusiones .....	118
<b>7.</b>	<b>El campo visual y su capacidad diagnóstica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía usando la perimetría de tecnología de duplicación de frecuencia (FDT) .....</b>	<b>119</b>
7.1.	Resumen .....	119
7.2.	Introducción .....	120
7.3.	Métodos .....	122
7.3.1.	Sujetos .....	122
7.3.2.	Procedimiento de selección y criterios de inclusión .....	122
7.3.3.	La perimetría de tecnología de duplicación de frecuencia (FDT) .....	122
7.3.3.1.	Índices globales .....	123
7.3.3.2.	Errores de fijación y puntos de falsos negativos y positivos .....	124
7.3.4.	La duración de la prueba del campo visual .....	124
7.4.	Análisis de datos .....	124
7.5.	Resultados .....	125
7.5.1.	Datos demográficos de la muestra de sujetos .....	125

7.5.2.	La media de la sensibilidad de las localizaciones del campo visual .....	126
7.5.3.	Desviación media (DM) y desviación estándar del patrón (DEP).....	127
7.5.4.	Errores de fijación y puntos de falsos negativos y positivos.....	128
7.5.5.	La duración de la prueba del CV .....	129
7.5.6.	La duración de la prueba del CV en relación con la duración de la diabetes y la HbA1c.....	129
7.5.7.	Diferencia en la DM y la DEP según la duración de la diabetes.....	130
7.5.8.	Diferencia en la DM y la DEP en el grupo diabético según la HbA1c. ....	131
7.5.9.	La correlación entre la DEP y la HbA1c en la muestra total.....	132
7.5.10.	La capacidad diagnóstica de la perimetría FDT.....	133
7.6.	Discusión .....	135
7.6.1.	La disminución en la sensibilidad en las ubicaciones del campo visual .....	135
7.6.2.	Cambios de los índices globales de la perimetría FDT en los diabéticos.....	137
7.6.2.1.	Cambios en la desviación media.....	137
7.6.2.2.	Cambios en la desviación estándar del patrón .....	140
7.6.3.	La duración de la prueba del CV .....	142
7.6.4.	Diferencia en DM y DEP en el grupo de diabéticos en relación con la duración de la diabetes .....	143
7.6.5.	Diferencia en DM y DEP en el grupo de diabéticos en relación con la HbA1c .....	144
7.6.6.	La capacidad diagnóstica del FDT.....	145
7.7.	Conclusiones .....	145
<b>8.</b>	<b>El espesor retiniano en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía y su correlación con la agudeza visual y la sensibilidad al contraste .....</b>	<b>146</b>
8.1.	Resumen.....	146
8.2.	Introducción .....	148
8.3.	Métodos .....	152
8.3.1.	Sujetos .....	152
8.3.2.	Procedimiento de selección y criterios de inclusión .....	152
8.3.3.	Adquisición de los datos del OCT .....	152
8.3.4.	Agudeza visual .....	153
8.3.5.	La sensibilidad al contraste.....	153
8.4.	Análisis de datos .....	154
8.5.	Resultados .....	155
8.5.1.	Datos demográficos de la muestra de sujetos .....	155



8.5.2.	Parámetros del espesor macular.....	156
8.5.3.	Diferencia en el espesor macular según sexo.....	157
8.5.4.	La media del espesor retiniano según la duración de la diabetes .....	158
8.5.5.	La media del espesor retiniano en relación con la HbA1c .....	162
8.5.6.	La correlación entre el espesor del subcampo macular central y la HbA1c en la muestra total .....	163
8.5.7.	Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).....	164
8.5.8.	La media de CFNR según la duración de la diabetes y la HbA1c.....	164
8.5.9.	Las correlaciones entre los parámetros del espesor retiniano y la AV .....	165
8.5.9.1.	La correlación de Pearson de la AV y el espesor retiniano en los dos grupos .....	165
8.5.9.2.	Los resultados de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante en los en los dos grupos ....	166
8.5.9.3.	La asociación entre el espesor del subcampo macular externo y la AV .....	167
8.5.9.4.	La asociación entre los parámetros del espesor de la CCGPI y la AV.....	168
8.5.9.5.	La asociación entre el espesor de la CFNR y la VA .....	169
8.5.10.	Las correlaciones entre los parámetros del espesor retiniano y la SC .....	170
8.5.10.1.	La correlación de Pearson de la SC y el espesor retiniano.....	170
8.5.10.2.	Los resultados de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante en los dos grupos en condiciones fotópicas .....	172
8.5.10.3.	Los resultados de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante en los dos grupos en condiciones mesópicas .....	174
8.5.10.4.	La correlación entre el espesor de la CCGPI y la SC .....	178
8.5.11.	Las correlaciones del espesor retiniano con la duración de la diabetes, HbA1c y/o IMC .....	179
8.6.	Discusión .....	180
8.6.1.	Los cambios del espesor retiniano .....	180
8.6.2.	La diferencia en el espesor macular según sexo .....	183
8.6.3.	La media de los subcampos maculares y de la CCGPI según la duración de la diabetes .....	184
8.6.4.	La media de los espesores maculares y CCGPI según la HbA1c.....	186
8.6.5.	Capa de fibras nerviosas de la retina.....	187
8.6.6.	Correlación entre el espesor retiniano y la AVAC y AVBC fotópica en los dos grupos .....	189
8.6.7.	Correlación entre el espesor retiniano y la AVAC y AVBC mesópica en los dos grupos .....	190
8.6.8.	Las correlaciones entre el espesor retiniano y la SC fotópica en los dos grupos .....	191
8.6.9.	Las correlaciones entre el espesor retiniano y la SC mesópica en los dos grupos.....	192
8.6.10.	Las correlaciones del espesor retiniano con la duración de la diabetes, la HbA1c y/o el IMC en el grupo de diabéticos.....	193

8.7. Conclusiones.....	193
<b>9. Conclusiones de la tesis .....</b>	<b>194</b>
<b>10. Limitaciones del estudio.....</b>	<b>195</b>
<b>11. Recomendaciones clínicas.....</b>	<b>196</b>
<b>12. Direcciones futuras.....</b>	<b>197</b>
<b>13. Referencias.....</b>	<b>198</b>
<b>14. Anexos .....</b>	<b>218</b>
14.1. Anexo A.1: El cálculo de la AV en la escala logMAR.....	218
14.2. Anexo A.2: El cálculo del factor cuando se redujo la distancia de la medida de AV en la escala logMAR.....	219
14.3. Anexo B: Tabla de análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas para AVAC y AVBC fotópica y mesópica: efecto principal de iluminación y las interacciones .....	220
14.4. Anexo C: Las conversiones de la SC a diferentes escalas .....	221
14.5. Anexo D: Tabla de ANOVA de medidas repetidas para SC fotópica y mesópica: efecto principal de la iluminación y las interacciones.....	223
14.6. Anexo E: El cálculo del tamaño del disco del halo .....	224
14.7. Anexo F: Tabla de conversión para el tamaño del halo en arcmin, en log arcmin y en grados .....	225
14.8. Anexo G: Tabla de ANOVA de medidas repetidas para el espesor macular: efecto principal.....	226
14.9. Anexo H: Los valores de referencia de DRCR.net para el edema macular subclínico en subcampos maculares usando el modelo del OCT de Cirrus.....	227
14.10. Anexo I: Aprobación del comité ético de investigación.....	228
14.11. Anexo J: Consentimiento informado del paciente.....	229
14.12. Anexo K: Consentimiento firmado .....	231
14.13. Anexo L: Ficha del examen del paciente .....	232
14.14. Anexo M: Financiación del Proyecto doctoral.....	236
14.14.1. Apoyo financiero del primer año (2013-2014) .....	236
14.14.2. Apoyo financiero renovado para el segundo año (2014-2015) .....	237
14.14.3. Apoyo financiero para al alquiler de un espacio en la clínica (2014-2015) .....	241
14.15. Anexo N: Producción Científica .....	242
14.15.1. Congresos .....	242
14.15.2. Artículos en preparación.....	243
14.15.3. Pósteres de los congresos.....	244
14.16. Anexo O: Permisos de derechos del autor.....	250

## Lista de símbolos, abreviaturas y siglas

- **DM:** diabetes mellitus.
- **OMS:** la Organización Mundial de la Salud.
- **FBG:** la glucosa en plasma en ayunas.
- **HbA1c:** Hemoglobina glicosilada.
- **IMC:** índice de masa corporal.
- **RD:** Retinopatía diabética.
- **et al.:** y colaboradores.
- **vs.:** versus o comparado con.
- **AV:** agudeza visual.
- **ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudio del Tratamiento precoz de la Retinopatía Diabética)
- **AVAC:** agudeza visual de alto contraste.
- **AVBC:** agudeza visual de bajo contraste.
- **LogMAR:** logaritmo del mínimo ángulo de resolución.
- **arcmin:** minutos de arco ( $1 \text{ arcmin} = \frac{1}{60} \text{ grados } (^{\circ})$ ,  $1^{\circ} = 60 \text{ arcmin}$ )
- **AVMC:** la agudeza visual con mejor corrección.
- **ESRx:** el equivalente esférico de la corrección.
- **SC:** sensibilidad al contraste.
- **cpg:** ciclos por grado.
- **L<sub>min</sub>:** luminancia mínima.
- **L<sub>max</sub>:** luminancia máxima.
- **Hz:** Hercio ( $1 \text{ Hz} = \frac{1}{\text{segundo}}$ )
- **cd/m<sup>2</sup>:** candela por metro cuadrado; la unidad de la intensidad de luminancia.
- **FDT:** tecnología de duplicación de frecuencia.
- **DM:** desviación media.
- **DEP:** desviación estándar del patrón.
- **ABC:** área bajo la curva.
- **μm:** micrómetro o micra ( $1 \mu\text{m} = 0,001 = 1 \times 10^{-3} \text{ mm}$ ).

## Lista de Tablas

Tabla 1.1: La clasificación de la RD de ETDRS de la versión modificada y revisada de Airlie House. ....	9
Tabla 3.1: Cuestionario del paciente por el teléfono. ....	45
Tabla 3.2: La diferencia inter-ocular del ojo examinado en la muestra total. ....	49
Tabla 3.3: El tamaño muestral para cada variable medida, calculado por un estudio piloto. ....	50
Tabla 3.4: El tamaño muestral de los sujetos medidos en el presente estudio. ....	50
Tabla 4.1: Datos demográficos de la muestra de sujetos. ....	58
Tabla 4.2: La media de la AVAC y AVBC fotópicas y mesópicas en los dos grupos. ....	59
Tabla 4.3: Diferencia en la AV en condiciones fotópicas y mesópicas en los dos grupos. ....	61
Tabla 4.4: Diferencia en el contraste de la AV en condiciones fotópicas y mesópicas en los dos grupos. ....	62
Tabla 4.5: El diámetro pupilar en condiciones fotópicas y mesópicas en los dos grupos. ....	63
Tabla 4.6: La diferencia en el diámetro pupilar en condiciones fotópicas y mesópicas entre los dos grupos. ....	63
Tabla 4.7: Las ABC de ROC para la AV fotópica y mesópica. ....	64
Tabla 4.8: Los puntos de corte, sensibilidad y especificidad de la AV fotópica y mesópica. ....	64
Tabla 4.9: Estudios previos de la AV en los diabéticos que comparan con el presente estudio. ....	67
Tabla 5.1: El método de escalera para la presentación del estímulo. ....	77
Tabla 5.2: Un ejemplo del umbral de un paciente para la frecuencia espacial de 2cpg medida en condiciones fotópicas para describir el criterio del método de escalera. ....	77
Tabla 5.3: Datos demográficos de la muestra de sujetos. ....	81
Tabla 5.4: La media de la SC fotópica y mesópica en los dos grupos. ....	82
Tabla 5.5: Diferencias emparejadas en la SC fotópica y mesópica en los dos grupos. ....	84
Tabla 5.6: Diferencias emparejadas en la SC fotópica de las tres frecuencias espaciales en los dos grupos. ....	86
Tabla 5.7: Diferencias emparejadas en la SC mesópica de las tres frecuencias espaciales en los dos grupos. ....	86
Tabla 5.8: Subgrupos de la duración de la diabetes. ....	87
Tabla 5.9: La prueba de Kruskal-Wallis para la SC por la duración de la diabetes. ....	87
Tabla 5.10: Subgrupos de la HbA1c. ....	88

Tabla 5.11: Resultados de ANOVA de un factor para la SC según la HbA1c. ....	88
Tabla 5.12: El diámetro pupilar para los dos grupos. ....	88
Tabla 5.13: Estudios previos de la SC en los diabéticos que comparan con el presente estudio. ....	92
Tabla 6.1: Datos demográficos de la muestra de sujetos. ....	102
Tabla 6.2: La diferencia en el tamaño del disco del halo entre los dos grupos. ....	103
Tabla 6.3: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco del halo según la edad en la muestra total. ....	104
Tabla 6.4: Los IC 95% de Bonferroni en la muestra total. ....	104
Tabla 6.5: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco halo según la edad en el grupo control. ....	105
Tabla 6.6: Los IC 95% de Bonferroni en el grupo control. ....	105
Tabla 6.7: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco del halo según la edad en el grupo diabético. ....	106
Tabla 6.8: Los IC 95% de Bonferroni en el grupo diabético. ....	106
Tabla 6.9: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco del halo según la duración de la diabetes. ....	107
Tabla 6.10: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco del halo según la HbA1c en la muestra total. ....	108
Tabla 6.11: Áreas bajo la curva ROC para el tamaño del halo y la AV mesópica. ....	112
Tabla 6.12: Los puntos de corte, sensibilidad y especificidad para el tamaño del halo y la AV mesópica. ....	112
Tabla 6.13: Estudios previos del tamaño del halo en sujetos sanos que se comparan con el presente estudio. ....	115
Tabla 7.1: Datos demográficos de la muestra de sujetos. ....	125
Tabla 7.2: La media de la sensibilidad de las localizaciones del CV en los dos grupos. ....	126
Tabla 7.3: La media de la DM y DEP en los dos grupos. ....	127
Tabla 7.4: Errores de fijación, falsos negativos y positivos en los dos grupos. ....	128
Tabla 7.5: Tiempo de examen en los dos grupos. ....	129
Tabla 7.6: La DEP según la HbA1c. ....	131
Tabla 7.7: La ABC para la DM y la DEP. ....	133
Tabla 7.8: Diferencia entre la ABC de la DEP y de la DM. ....	133
Tabla 7.9: El punto de corte de la DEP, la sensibilidad y la especificidad. ....	133
Tabla 7.10: Estudios previos del CV en los diabéticos que comparan con el presente estudio en la DM. ....	139

Tabla 7.11: Estudios previos del CV en los diabéticos que comparan con el presente estudio en la DEP. ....	141
Tabla 8.1: Datos demográficos de la muestra de sujetos. ....	155
Tabla 8.2: Media de los espesores maculares y la CCGPI.....	156
Tabla 8.3: Diferencia en la media de los espesores maculares según sexo en la muestra total y en los dos grupos por separado.....	157
Tabla 8.4: La media del espesor del subcampo macular central según la duración de la diabetes. ....	158
Tabla 8.5: La media del espesor del subcampo macular 3mm interno según la duración de la diabetes.....	159
Tabla 8.6: La media del espesor del subcampo macular 6mm externo según la duración de la diabetes.....	160
Tabla 8.7: La media de la CCGPI según la duración de la diabetes .....	161
Tabla 8.8: La media del subcampo macular central según la HbA1c.....	162
Tabla 8.9: La media de la CFNR y los sectores.....	164
Tabla 8.10: Correlación entre los espesores de los subcampos maculares y los parámetros de la CCGPI y la AV fotópica en los dos grupos. ....	165
Tabla 8.11: Resumen de los resultados de las regresiones entre los subcampos maculares y la AV fotópica en los dos grupos.....	166
Tabla 8.12: Correlación entre los parámetros del espesor macular y la SC fotópica y mesópica en las tres frecuencias espaciales en el grupo control.....	170
Tabla 8.13: Correlación entre los parámetros del espesor macular y la SC fotópica y mesópica en las tres frecuencias espaciales en el grupo de diabéticos. ....	171
Tabla 8.14: Resumen de los resultados de las regresiones entre los subcampos maculares y la SC fotópica en los dos grupos.....	172
Tabla 8.15: Resumen de los resultados de las regresiones entre los subcampos maculares y la SC mesópica en los dos grupos. ....	174
Tabla 11.1: El estado de las funciones visuales del sujeto según los puntos de corte .....	196
Tabla 14.1: Resultados de ANOVA para AV.....	220
Tabla 14.2: Diferentes maneras para expresar el umbral del contraste.....	222
Tabla 14.3: Resultados de ANOVA para SC.....	223
Tabla 14.4: La tabla de conversión del tamaño del halo.....	225
Tabla 14.5: Resultados de ANOVA para los subcampos maculares. ....	226

Tabla 14.6: Las comparaciones entre los valores de referencia del DRCR.net y los valores del presente estudio para el subcampo macular central.....	227
Tabla 14.7: Las comparaciones entre los valores de referencia del DRCR.net y los valores del presente estudio para los subcampos maculares internos y externos.....	227

## Lista de Figuras

Figura 1.1: El estado anabólico y catabólico de la insulina. ....	2
Figura 1.2: Organización de las capas retinianas. ....	16
Figura 1.3: La curva de la adaptación a la oscuridad. ....	20
Figura 1.4: El perfil de luminancia de una rejilla de onda sinusoidal. ....	27
Figura 1.5: Ilustración de las rejillas de frecuencias espaciales bajas y altas. ....	27
Figura 1.6: La carta de Pelli-Robson para la sensibilidad al contraste. ....	28
Figura 1.7: La función de la SC. ....	29
Figura 1.8: El campo receptivo de una célula ganglionar en correspondencia con la frecuencia espacial. ....	29
Figura 1.9: La demostración de la ilusión FDT. ....	35
Figura 3.1: Diagrama de flujo del número de sujetos. ....	44
Figura 3.2: Diagrama de flujo de la secuencia de las pruebas. ....	48
Figura 4.1: La media de AVAC y AVBC en condiciones fotópicas y mesópicas. ....	60
Figura 4.2: Las curvas ROC para AVAC y AVBC en condiciones fotópicas y mesópicas. ....	65
Figura 5.1: La configuración experimental de la medida de la SC utilizando el software VPE. ....	74
Figura 5.2: La configuración del software VPE. ....	76
Figura 5.3: La media de la SC fotópica para las tres frecuencias espaciales bajas en el grupo control y de los diabéticos. ....	83
Figura 5.4: La media de la SC mesópica para las tres frecuencias espaciales bajas en el grupo control y de los diabéticos. ....	83
Figura 5.5: Las interacciones entre la iluminación y las frecuencias espaciales en el grupo control. ....	85
Figura 5.6: Las interacciones entre la iluminación y las frecuencias espaciales en el grupo de diabéticos. ....	85
Figura 6.1: La formación del disco del halo y cómo las letras se han mostrados y visto por el paciente ....	100
Figura 6.2: La media del tamaño del disco del halo entre los controles y los diabéticos. ....	103
Figura 6.3: El radio del disco del halo respecto a la AVBC mesópica en los dos grupos. ....	110
Figura 6.4: El radio del disco del halo respecto a la AVAC mesópica en el grupo de diabéticos. ....	111
Figura 6.5: La curva ROC para el tamaño del halo y la AV mesópica. ....	113



Figura 7.1: Ilustración de las 17 localizaciones del CV.....	123
Figura 7.2: Ilustración de la diferencia en la sensibilidad de las 17 localizaciones del CV.....	126
Figura 7.3: La correlación entre la DEP y la HbA1c en la muestra total.....	132
Figura 7.4: La curva de ROC para la DM y la DEP. ....	134
Figura 8.1: La cuadrícula de ETDRS para los subcampos maculares. ....	153
Figura 8.2: La correlación entre el espesor del subcampo macular central y la HbA1c en la muestra total. ....	163
Figura 8.3: La asociación entre el espesor macular de T6 y la AVAC.....	167
Figura 8.4: La asociación entre el espesor macular de T6 y la AVBC. ....	167
Figura 8.5: La asociación entre el espesor del IT de la CCGPI y la AVAC. ....	168
Figura 8.6: La asociación entre el espesor del IT de la CCGPI y la AVBC. ....	169
Figura 8.7: La correlación entre el espesor del subcampo macular de S6 y la SC fotópica a 1 cpg en el grupo control.....	173
Figura 8.8: La correlación entre el espesor del subcampo macular de C y la SC fotópica a 2 cpg en el grupo control.....	173
Figura 8.9: La correlación entre el espesor del subcampo macular de C y la SC mesópica a 0,5 cpg en los dos grupos. ....	175
Figura 8.10: La correlación entre el espesor del subcampo macular de T3 y la SC mesópica a 1 cpg en el grupo control.....	176
Figura 8.11: La correlación entre el espesor del subcampo macular de T3 y la SC mesópica a 2 cpg en el grupo control.....	177
Figura 8.12: La correlación entre el espesor ST de la CCGPI y la SC mesópica a 1 cpg en el grupo control....	178
Figura 8.13: La correlación entre el espesor ST de la CCGPI y la SC mesópica a 2 cpg en el grupo control....	178

## Lista de Ecuaciones

Ecuación 3.1: Ecuación del índice de masa corporal (IMC).....	47
Ecuación 14.1: La fracción de la AV.....	218
Ecuación 14.2: Agudeza Visual en unidad del mínimo ángulo de resolución. ....	218
Ecuación 14.3: Agudeza visual en la escala logarítmica del mínimo ángulo de resolución. ....	218
Ecuación 14.4: Umbral del contraste como expresado en fracción. ....	221
Ecuación 14.5: Umbral del contraste como expresado en porcentaje.....	221
Ecuación 14.6: Logaritmo del umbral del contraste. ....	221
Ecuación 14.7: Sensibilidad al contraste. ....	221
Ecuación 14.8: Logaritmo de la sensibilidad al contraste.....	221
Ecuación 14.9: La sensibilidad al contraste expresado en decibelios.....	221
Ecuación 14.10: La media de letras que no se han visto.....	224
Ecuación 14.11: Tamaño del disco del halo en unidades logarítmicas de arcmin (log arcmin). ....	224
Ecuación 14.12: Tamaño del disco del halo en grados.....	224

## **Resumen**

### **Antecedentes**

La evidencia en la literatura ha demostrado que los cambios degenerativos tempranos de la retina preceden a la aparición de la retinopatía diabética como se ha mostrado por los estudios electrofisiológicos. Se ha detectado que la retina neural se ve afectada directamente por las alteraciones metabólicas como consecuencia de la diabetes, por un aumento de la apoptosis (muerte celular) debido a la pérdida neuronal progresiva e irreversible. Además, se produce un proceso inflamatorio antes de que puedan detectarse clínicamente los cambios vasculares en la retina y se relaciona con el deterioro neurosensorial en la retinopatía diabética. Las células neuronales y gliales de la retina también sufren reacciones anormales como consecuencia de la hiperglucemia. Esto se reflejó en los cambios en la función visual y en el espesor retiniano debido a alteraciones en la retina interna y externa en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. La evaluación temprana de la función visual central y periférica es esencial antes de la aparición de la retinopatía diabética.

Los estudios previos sobre el espesor retiniano en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía mostraron resultados inconsistentes: algunos mostraron un aumento en el espesor, otros una disminución y en otros no se encontró ninguna diferencia en comparación con los sujetos sanos.

A pesar de los esfuerzos que se han hecho para identificar los cambios en el espesor retiniano y la visión en los diabéticos sin retinopatía, todavía hay falta de información sobre la función visual y capacidad de diagnóstico en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía con el nivel de glucosa bien controlado y con una buena AV estándar en condiciones de iluminación bajas (mesópica). Además, existe falta de información sobre la correlación entre el espesor retiniano y la AV, y entre el espesor retiniano y la SC para predecir los cambios futuros que pueden ocurrir en la retina antes de la aparición de la retinopatía.

## **Objetivos**

Los objetivos de esta tesis son los siguientes: 1) determinar los cambios de la función visual mesópica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía; 2) evaluar la capacidad diagnóstica de las medidas de la función visual para diferenciar entre los diabéticos sin retinopatía y sujetos sanos; y 3) evaluar los parámetros del espesor retiniano y su correlación con la AV y la SC en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Estos objetivos servirán para detectar cambios visuales tempranos antes de la aparición de retinopatía por el fin de poder preservar la visión y evitar la pérdida de visión.

El propósito de cada capítulo es: Capítulo 4: Evaluar la AV fotópica y mesópica de alto (AVAC) y bajo (AVBC) contraste y sus capacidades diagnósticas; Capítulo 5: Medir la SC fotópica y mesópica de las frecuencias espaciales bajas; Capítulo 6: Medir el tamaño del disco del halo, su correlación y su capacidad de diagnóstico en comparación con la AV mesópica; Capítulo 7: Examinar el cambio en el CV utilizando la perimetría de Tecnología de Duplicación de Frecuencia (FDT) y evaluar su capacidad diagnóstica; Capítulo 8: Evaluar los parámetros del espesor retiniano (parámetros del espesor macular [subcampos maculares y la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna [CCG-CPI] y la capa de fibras nerviosas de la retina [CFNR]) y su correlación con la AV y la SC en condiciones fotópicas y mesópicas.

## **Métodos**

Este estudio transversal incluyó 39 controles y 35 diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Se realizó todas las pruebas de la función visual sin dilatación pupilar y se midió el diámetro pupilar en condiciones fotópicas y mesópicas.

Se evaluó la AV lejana usando las cartas de logMAR Bailey-Lovie de AVAC y AVBC, la SC de frecuencias espaciales bajas (0.5, 1 y 2 ciclos por grado [cpg]) utilizando rejillas de ondas sinusoidales, el tamaño del disco del halo usando el Visión Monitor (MonCv3) y el CV utilizando el programa de umbral completo C-20 de la perimetría FDT. Se utilizaron los

protocolos de exploración del cubo macular 512x128 y del cubo disco óptico 200x200 en la OCT para adquirir los parámetros del espesor retiniano (el espesor macular/CCG-CPI y de la CFNR respectivamente).

Se calcularon la media $\pm$ DE de las funciones visuales y el espesor retiniano. Se evaluó la capacidad diagnóstica de la AV fotópica y mesópica, el tamaño del disco del halo y la FDT, por el cálculo del área bajo la curva (ABC) de una curva Característica Operativa del Receptor (ROC). Se evaluaron las correlaciones usando la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante. Se utilizó un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

En comparación con los controles, los diabéticos mostraron una disminución significativa en la AV logMAR fotópica y mesópica [  $\bar{x}_{dif.} \pm EE_{dif.}$  ] (fotópica: AVAC:  $-0,06 \pm 0,02$ , AVBC:  $-0,07 \pm 0,02$ ; mesópica: AVAC:  $-0,07 \pm 0,02$ , AVBC:  $-0,06 \pm 0,03$ ,  $p < 0,05$ ), y no diferencia significativa en la SC fotópica y mesópica.

El tamaño del disco del halo fue significativamente mayor en los diabéticos que los controles ( $2,06 \pm 0,17$  vs.  $1,96 \pm 0,12$  log<sub>arcmin</sub>,  $p=0,03$ ). La disminución en la AVAC mesópica fue asociada independientemente con un aumento del tamaño del disco del halo ( $R^2=38\%$ ,  $p=0,0003$ ) en los diabéticos.

El diámetro pupilar en condiciones fotópicas y mesópicas no mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

En la FDT, la desviación media no mostró diferencia significativa y la desviación estándar del patrón (DEP) fue significativamente peor en diabéticos que los controles ( $3,89 \pm 0,36$  vs.  $3,53 \pm 0,64$ dB;  $p=0,039$ ).

Las ABC fueron 0,74, 0,72, 0,71 y 0,66 para la AVAC y AVBC fotópica y mesópica respectivamente, 0,66 para el tamaño del halo y 0,74 para la DEP.

Los diabéticos mostraron una disminución significativa en el espesor de los subcampos maculares central (C), temporal (T3) e inferior (I3) internos en comparación con los controles

(C:  $258,02 \pm 20,8$  vs.  $271,93 \pm 20,0 \mu\text{m}$ ,  $p=0,013$ ; T3:  $312,45 \pm 12,3$  vs.  $321,18 \pm 16,0 \mu\text{m}$ ,  $p=0,025$ ; I3:  $321,12 \pm 14,9$  vs.  $329,57 \pm 15,3 \mu\text{m}$ ,  $p=0,039$ ). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos ni en el espesor de la media de la CCG-CPI ni en la CFNR.

El subcampo macular temporal externo mostró un aumento que se asoció independientemente con una disminución de la AVAC y AVBC en los sujetos diabéticos, respectivamente ( $R^2=23,4\%$ ,  $p=0,012$ ;  $R^2=30,4\%$ ,  $p=0,004$ ). No se encontró ninguna correlación entre el espesor retiniano y la AV mesópica.

No se encontró ninguna correlación entre el espesor retiniano y la SC fotópica en el grupo diabético. En condiciones mesópicas, los diabéticos mostraron un aumento en el espesor central del subcampo macular que se asoció independientemente con una mejor SC a 0,5 cpg ( $R^2=18,5\%$ ,  $p=0,03$ ).

### **Conclusiones**

Los diabéticos tipo 2 sin retinopatía muestran una disminución en la AV fotópica y mesópica, una SC fotópica y mesópica normal, un aumento en el tamaño del halo, un aumento en la DEP de la FDT y unas disminuciones localizadas en los subcampos maculares.

La AV fotópica y mesópica, el tamaño del halo y la DEP del FDT son capaces de diferenciar entre sujetos sanos y diabéticos tipo 2 sin retinopatía. La correlación entre el tamaño del halo y la AV mesópica puede sugerir que el tamaño del halo esté relacionado con los primeros cambios neuroretinianos que preceden a la retinopatía. Antes de la aparición de la retinopatía, las correlaciones entre el espesor macular y la AV fotópica en diabéticos son indicativos de un proceso inflamatorio temprano en un subconjunto de retinas, y la correlación entre el espesor macular y la SC mesópica sugiere que las frecuencias espaciales  $< 1,5\text{cpg}$  mostrarán mejor SC incluso con la progresión de la enfermedad.

## **Abstract**

### **Background**

Evidence in the literature has shown that early retinal degenerative changes precede the onset of diabetic retinopathy shown by electrophysiological studies. The neural retina is reported to be directly affected by disrupted metabolism as a result of diabetes which will lead to increased apoptosis (cell death) due to irreversible gradual neural loss. Also, inflammation occurs before retinal vascular changes can be clinically identified and is related to the neurosensory deterioration in diabetic retinopathy. As a response to hyperglycemia, the retinal neural and glial cells undergo abnormal reactions. Alterations in the inner and outer retina have been reported in type 2 diabetics without retinopathy as reflected by changes in visual function and retinal thickness. Central and peripheral visual function evaluation are both essential at early onset before clinically significant retinopathy is diagnosed.

Reports on retinal thickness in type 2 diabetics without retinopathy show inconsistent results; some showing an increase, others showing a decrease, while others did not find any difference compared to healthy subjects.

Although efforts have been focused to identify retinal thickness and visual changes in diabetics without retinopathy, there is however lack of information about visual function in early type 2 diabetics without retinopathy with well-controlled glucose and good standard visual acuity (VA) under low luminance conditions (mesopic) and its diagnostic capacity. Also, the information lacks about the correlation between retinal thickness and VA, and retinal thickness and contrast sensitivity (CS) to predict future retinal changes before the onset of retinopathy.

## **Objectives**

The aims of this thesis are: 1) to determine changes in mesopic visual function in type 2 diabetics without retinopathy; 2) to evaluate the diagnostic capacity of visual function measurements to differentiate between diabetics without retinopathy and healthy subjects; and 3) to evaluate retinal thickness parameters and its correlation with VA and CS in type 2 diabetics without retinopathy.

These objectives will be useful to detect early visual changes before the onset of retinopathy in order to preserve vision and avoid visual loss.

The purpose of each chapter is: Chapter 4: To assess photopic and mesopic high (HCVA) and low (LCVA) contrast VA and their diagnostic capacity; Chapter 5: To measure photopic and mesopic CS of low spatial frequencies; Chapter 6: To measure disk halo size, its correlation with mesopic VA, and its diagnostic capacity compared to mesopic VA; Chapter 7: To examine changes in the visual field (VF) using the frequency doubling technology (FDT) perimetry and its diagnostic capacity; Chapter 8: To assess retinal thickness parameters (macular thickness parameters [subfields and ganglion cell-inner plexiform layer [GCIPL], and retinal nerve fiber layer [RNFL]), and their correlation with photopic and mesopic VA and CS.

## **Methods**

This cross-sectional study included 39 healthy controls and 35 type 2 diabetics without retinopathy with sex and age matched. All visual function tests were carried out without pupil dilation. The pupil diameter was measured under photopic and mesopic conditions.

Distance HCVA and LCVA were assessed using the contrast Bailey-Lovie logMAR charts. CS for low spatial frequencies (0.5, 1, and 2 cpd) was evaluated using sinusoidal gratings. Disk halo size was tested using the Vision Monitor (MonCv3). The full threshold C-20 program in the FDT perimeter was used for VF evaluation.



The macular cube 512x128, and the 200x200 optic disc cube scanning protocols of the OCT were used to acquire retinal thickness parameters (macular/GCL-IPL and the RNFL thicknesses, respectively).

The mean $\pm$ SD was calculated for the tested visual functions and retinal thickness.

The diagnostic capacity of the photopic and mesopic VA, disk halo size, and the FDT perimeter were evaluated by the area under the curve (AUC) of a Receiver Operating Characteristic (ROC). Correlations were evaluated using the forward stepwise multiple linear regression analysis. The level of significance established was  $p < 0.05$ .

## Results

Compared to the controls, the diabetic group showed a significant decrease in the photopic and mesopic VA ( $\bar{X}_{\text{diff.}} \pm \text{SD}_{\text{diff.}}$ ) (photopic: HCVA:  $-0.06 \pm 0.02$ , LCVA:  $-0.07 \pm 0.02$ ; mesopic: HCVA:  $-0.07 \pm 0.02$ , LCVA:  $-0.06 \pm 0.03$ ,  $p < 0.05$ ).

There were no significant differences in the photopic and mesopic CS between the two groups.

The diabetic group showed a significantly larger mean disk halo size compared to the controls ( $2.06 \pm 0.17$  vs.  $1.96 \pm 0.12$   $\log_{\text{minarc}}$ ,  $p = 0.03$ ). Worse mesopic HCVA was independently associated with a larger disk halo size ( $R^2 = 38.0\%$ ,  $p = 0.0003$ ).

There were no significant differences between the photopic and mesopic pupil diameters.

The FDT mean deviation did not show significant difference and the Pattern standard deviation (PSD) was significantly worse in the diabetics than controls ( $3.89 \pm 0.36$  vs.  $3.53 \pm 0.64$  dB,  $p = 0.039$ ).

The AUC's were 0.74, 0.72, 0.71, 0.66 for the photopic and mesopic HCVA and LCVA, respectively, 0.66 for the disk halo, and 0.74 for the PSD.

The diabetics showed a significant decrease in thickness in the central (C) and inner temporal (T3) and inferior (I3) macular subfields compared to controls (C:  $258.02 \pm 20.8$  vs.

271.93±20.0  $\mu\text{m}$ ,  $p=0.013$ ; T3: 312.45±12.3 vs. 321.18±16.0  $\mu\text{m}$ ,  $p=0.025$ ; I3: 321.12±14.9 vs. 329.57±15.3  $\mu\text{m}$ ,  $p=0.039$ ). No significant differences were detected in the thicknesses of the average GCIPL or the RNFL between the two groups.

In the diabetic group, a thicker outer temporal macular subfield was independently associated with worse photopic HCVA and LCVA, respectively ( $R^2=23.4\%$ ,  $p=0.012$ ;  $R^2=30.4\%$ ,  $p=0.004$ ). No correlations were found between retinal thickness and mesopic VA.

For CS, no correlations were detected under photopic conditions in the diabetic group. Under mesopic conditions, the diabetic group showed an increase in the central macular subfield thickness was found that was independently associated with better mesopic CS at 0.5 cpd ( $R^2=18.5\%$ ,  $p=0.03$ ).

## **Conclusions**

Type 2 diabetics without retinopathy show worse photopic and mesopic HCVA and LCVA, normal CS at low spatial frequencies, larger disk halo size, higher PSD, and localized decrease in macular subfields.

The photopic and mesopic VA, disk halo size, and PSD in FDT perimetry show good diagnostic ability to differentiate between healthy subjects and type 2 diabetics without retinopathy.

The correlation between the disk halo size and the mesopic VA may suggest that the halo size may be related to the early neuroretinal changes that precede retinopathy.

Prior to the onset of retinopathy, the correlation between the outer macular subfield thickness and VA are indicative of an early inflammatory process in a subset of retinas, and the correlation between central macular subfield thickness and mesopic CS suggests that lower spatial frequencies < 1.5 cpd will show better CS even with disease progression.

## **Descripción de los Capítulos**

**Esta tesis contiene 14 secciones organizadas como sigue:**

### **Sección general**

**Capítulo 1:** Introducción general.

**Capítulo 2:** La hipótesis y los objetivos.

**Capítulo 3:** Una descripción general de los métodos de esta tesis. Luego, en cada capítulo, habrá una sección para describir el número de sujetos que se han evaluado. Esto es debido a la eliminación de los valores atípicos significativos (significant outliers) para cada prueba en el estudio.

### **Sección de las funciones visuales y la medida del espesor retiniano en diabéticos tipo 2 sin retinopatía**

**Capítulo 4:** La agudeza visual de alto y bajo contraste en condiciones fotópicas y mesópicas y sus capacidades diagnósticas.

**Capítulo 5:** La sensibilidad al contraste de frecuencias espaciales bajas en condiciones fotópicas y mesópicas.

**Capítulo 6:** El tamaño del disco del halo y su correlación con la agudeza visual mesópica y sus capacidades diagnósticas.

**Capítulo 7:** El examen del campo visual usando la FDT y su capacidad diagnóstica.

**Capítulo 8:** El espesor retiniano y su correlación con la agudeza visual y la sensibilidad al contraste.

**Capítulo 9:** Las conclusiones de la tesis.

**Capítulo 10:** Limitaciones del estudio.

**Capítulo 11:** Recomendaciones clínicas.

**Capítulo 12:** Direcciones futuras.

**Capítulo 13:** Referencias

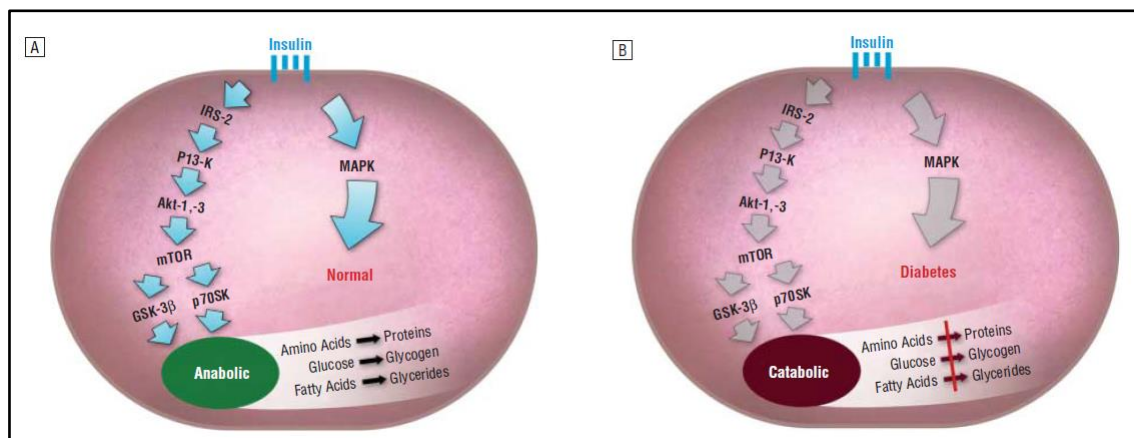
**Capítulo 14:** Anexos

## 1. Introducción general

### 1.1. Diabetes: definición, diagnóstico, tipos y prevalencia

La diabetes mellitus (DM) se definió, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como un “trastorno metabólico de etiología múltiple que se caracteriza por hiperglucemia crónica con alteraciones metabólicas de carbohidratos, lípidos y proteínas como resultado de defectos en la producción de la insulina, en su acción o ambos”.<sup>1</sup>

La insulina es la hormona producida por los islotes de células beta ( $\beta$ ) en el páncreas<sup>2</sup> y actúa para regular el nivel de glucosa en el cuerpo.<sup>3</sup> Esta hormona tiene receptores que se unen a la superficie de la célula (membrana plasmática) en el que el proceso “anabólico” comienza por la activación de una serie de “proteínas y enzimas intermedios” que permiten utilizar nutrientes para la obtención de energía o para convertir a las macromoléculas.<sup>4</sup> La deficiencia de insulina o resistencia, como en el estado diabético, provoca un proceso “catabólico” donde hay una aceleración en la descomposición de macromoléculas y acumulación de nutrientes en el plasma (Figura 1.1).<sup>4</sup>



**Figura 1.1: El estado anabólico y catabólico de la insulina.**  
(Reproducida con el permiso del autor, Gardner et al.2011<sup>4</sup>)

En general, la insulina en diferentes tipos de diabetes o bien no se produce, se produce insuficientemente, o existe la resistencia a la insulina de manera que el cuerpo no utiliza la insulina producida.<sup>2</sup> Una persona puede ser diagnosticada de diabetes usando diferentes

criterios diagnósticos; a) cuando la glucosa en plasma en ayunas (FPG) (sin ingesta de alimentos durante 8 horas como mínimo) es  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/L), b) cuando la glucosa plasmática 2 horas (2-h GP) es  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L) después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO), c) la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) es  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol), o d) una aleatoria GP  $\geq 200$  mg / dl para un paciente con una “hiperglucemia clásica o crisis de hiperglucemia”.<sup>2</sup>

Hay dos tipos principales de diabetes: tipo 1 y tipo 2. El tipo 1 (también se denomina diabetes mellitus insulino dependiente [DMID y IDDM en inglés]) es el resultado de una “destrucción autoinmune” del islote  $\beta$ -células (células beta) en el páncreas<sup>1, 2</sup> que resulta en una deficiencia de insulina con lo que insulina debe ser inyectada para sustituir la deficiencia de insulina del páncreas.<sup>1</sup> En el tipo 2 (también se denomina diabetes mellitus no insulino dependiente [DMNID y NIDDM en inglés]) la producción de la insulina disminuye progresivamente como consecuencia de la resistencia a la insulina.<sup>1, 2</sup> Este tipo de diabetes (tipo 2) supone el 90 - 95% de los casos en todo el mundo,<sup>2</sup> y el exceso de peso corporal (obesidad) y la falta de actividad física son sus principales causas.<sup>1, 2</sup> Generalmente, el aumento de la edad, el origen étnico, la obesidad y antecedentes familiares de diabetes son los factores de riesgo más importantes para este tipo.<sup>1, 2</sup> Otros tipos de diabetes se deben a defectos genéticos en la función de las células beta o la diabetes gestacional (diabetes durante el embarazo).<sup>2</sup> A veces hay personas con alteración de la regulación de la glucosa (IGT) y tienen alteración de la glucosa en ayunas (IFG), pero no son diagnosticados como diabéticos sino<sup>1</sup> que están en riesgo de desarrollar la diabetes en el futuro; estas personas se llaman “prediabéticos”.<sup>2</sup> Por lo tanto, el término “pre-diabetes” se utiliza para las personas que caen en la categoría de la glucosa alterada en ayunas (GAA) y/o tolerancia a la glucosa alterada (TGA), y lo que significa es la susceptibilidad de desarrollar diabetes en el futuro.<sup>1, 2</sup>

De acuerdo con las estadísticas de la OMS sobre la prevalencia mundial de la diabetes, el número de adultos que vivían con diabetes en el mundo fue 108 millones personas en el año 1980, y aumentó a 422 millones de personas en el año 2014 con un incremento en la “prevalencia global” del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014, respectivamente.<sup>3</sup> Esto es el resultado del aumento de los factores de riesgo (por ejemplo, la obesidad).<sup>3</sup>

Los países con ingresos bajos y medianos mostraron un aumento de la prevalencia de la diabetes más alta que los países con altos ingresos.<sup>3</sup> También de acuerdo con las estadísticas de la Federación Internacional de Diabetes,<sup>5</sup> la prevalencia mundial en el año 2015 se estimó en 8,8% y se prevé que sea 10,4% en el año 2040 (415 millones de diabéticos en el año 2015 y se prevé que sean 642 millones en el año 2040).<sup>5</sup> En Europa, la prevalencia de la diabetes regional en 2015 fue 9,1% y se prevé que sea 10,7% en 2040, y la prevalencia de las personas con intolerancia a la glucosa fue 4,8% en 2015 y se prevé que sea 5,5% en 2040.<sup>5</sup> En España, un estudio encontró que la prevalencia de la diabetes era 13,8%.<sup>6</sup> El estudio mostró que el 30% de la población estudiada tenía alguna alteración en la regulación de la glucosa (“regulación de la glucosa deteriorada-RGD”) con una asociación fuerte entre el aumento de la edad y con mayor prevalencia de la diabetes y RGD.

El género también se asoció con el aumento de la prevalencia y RGD, y mostró una prevalencia mayor en los hombres que las mujeres. El nivel de educación es un factor que mostró que las personas con “bajo nivel de educación” tenían más riesgo de desarrollar diabetes (o que ya tenían diabetes).<sup>6</sup> El estado socioeconómico de la persona se asoció con un malo estado de salud, y por lo tanto un aumento de la prevalencia de la diabetes. Factores como la obesidad, la obesidad abdominal, la hipertensión, los bajos niveles de HDL (“colesterol bueno”), los triglicéridos altos, y una historia familiar de diabetes están contribuyendo y se asocian fuertemente al desarrollo de diabetes.<sup>6</sup>

### 1.1.1. Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina glicada (HbG), también comúnmente conocida como la hemoglobina glicosilada, glucohemoglobina, HbA1c, o A1C, se forma a través de un proceso lento cuando la hemoglobina y la glucosa se unen para formar “componentes menores de hemoglobina”<sup>7</sup> y se expresa HbA1c como el “porcentaje de la hemoglobina que está glicada”.<sup>8</sup>

La medida de la HbA1c es un reflejo de la concentración de glucosa en las últimas 8-12 semanas<sup>7</sup> (debido a la permeabilidad libre de los eritrocitos a la glucosa, una muestra de sangre proporciona el nivel de la GHb en los últimos 120 días, que es la esperanza de vida de un eritrocito<sup>7</sup>). Por lo tanto, se utiliza la HbA1c como una medida de riesgo para el desarrollo de la diabetes, ya que se ha incluido como uno de los criterios para su diagnóstico.<sup>9</sup> También se utiliza para medir y evaluar la glucemia crónica para decidir el tratamiento adecuado para la diabetes,<sup>8</sup> como un índice del nivel medio de glucemia para el riesgo de complicaciones relacionada con la diabetes.<sup>7</sup>

Los ensayos clínicos de la diabetes han demostrado que el control estricto de la glucemia, a través de reducir la HbA1c, reduce el riesgo de complicaciones.<sup>10-13</sup> Por lo tanto, el nivel objetivo de HbA1c de < 7% (53 mmol/mol) (con la dieta, antihiper glucémicos orales y/o insulina) es beneficioso<sup>14</sup> para la reducción de la aparición y progresión de las complicaciones microvasculares resultantes de la diabetes. Además, se reducirán las complicaciones macrovasculares a largo plazo si se aplica un estricto control de glucosa a los niveles objetivo de HbA1c < 7% directamente después del diagnóstico.<sup>15</sup>

### **1.1.2. Índice de masa corporal (IMC)**

El índice de masa corporal es una medida del nivel de la obesidad presente. Se calcula como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros ( $\text{kg/m}^2$ ).<sup>11, 16</sup> Una persona tiene un peso normal cuando el IMC es  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , sobrepeso cuando el IMC está entre 25 y  $29,9 \text{ kg/m}^2$ , obeso cuando el IMC está entre 30 y  $39,9 \text{ kg/m}^2$  y obeso mórbido cuando el IMC es  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ .<sup>17</sup> Un IMC de  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  es un índice considerado como sobrepeso en pre-diabéticos o sujetos sospechosos de padecer diabetes tipo 2 y la obesidad es un factor de riesgo en diabetes tipo 2 aunque sin relación con la progresión de la retinopatía diabética.<sup>16</sup>



## 1.2. Visión y diabetes

La diabetes es una de las causas que conducen a la ceguera a nivel mundial.<sup>18</sup> En la diabetes, la calidad óptica del ojo se altera por cambios en la córnea, la película lagrimal, el cristalino, el vítreo y la retina.<sup>19</sup> Aunque la diabetes afecta a todas las partes del ojo,<sup>19</sup> el efecto más pronunciado es en la retina causando la progresión de la retinopatía diabética.

La retinopatía diabética (RD) es una complicación común de la diabetes, está presente en diversos grados como consecuencia de la hiperglucemia,<sup>20</sup> afecta las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2,<sup>21</sup> y puede conducir a la ceguera si progresa.<sup>22</sup> RD es considerada una de las principales causas de pérdida de visión entre las poblaciones en edad laboral en los países desarrollados<sup>23</sup> y también es considerada la causa principal de ceguera no refractiva en adultos de 20 - 74 años.<sup>24</sup> Casi todos los diabéticos de tipo 1 y > 60% de tipo 2 desarrollan RD<sup>24</sup> aunque no todos los diabéticos desarrollan el mismo nivel de gravedad.<sup>23</sup> Estadísticamente, RD fue la causa de ceguera en el 2,1% (1,9 - 2,5) de la población en todo el mundo en 1990, y aumentó a 2,6% (2,2 - 3,4) en 2010.<sup>25</sup> Además, RD fue la causa de “discapacidad visual moderada y grave” en el 1,3% (1,2 - 1,6) de la población en todo el mundo en 1990, y 1,9% (1,6 - 2,7) en 2010.<sup>25</sup> En España, un estudio reciente estimó la prevalencia de la retinopatía en 12,3% en diabetes de tipo 2.<sup>26</sup> También, en un estudio reciente en Europa, la prevalencia de la RD fue estimada en 13% en diabéticos tipo 2 diagnosticados precozmente y fueron detectados en un screening de RD.<sup>27</sup>

Aunque RD es una de las principales causas de la ceguera, se puede prevenir su avance con un buen control de la glucemia. Un estudio reciente mostró que el control glucémico adecuado después del diagnóstico de diabetes, redujo los factores de riesgo y mejoró la AV después de treinta años de duración de diabetes tipo 1.<sup>28</sup> Esto se demostró también para la diabetes tipo 2 cuando se inicia un control intensivo de la glucosa después del diagnóstico, además de reducir el riesgo de infarto de miocardio y la muerte, se disminuye el riesgo de

tener “complicaciones microvasculares”.<sup>11-13</sup> Scanlon et al., en sus estudio, resumieron los estudios previos sobre la prevalencia de RD y notaron una disminución de la progresión de RD en los años recientes lo que refleja que los diabéticos controlan el nivel de glucosa mejor que antes.<sup>29</sup> Un estudio reciente demostró que la eficacia de la detección temprana de la diabetes y RD a través el “screening” ha contribuido a reducir la prevalencia y la gravedad de la RD.<sup>30</sup>

### 1.2.1. Clasificación de Retinopatía Diabética

En cuanto a la clasificación de severidad de la RD, ésta va desde la ausencia de RD aparente ( $10^{31}$  or  $R0^{32, 33}$ ) hasta la RD proliferativa avanzada de acuerdo con el Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-ETDRS).<sup>31</sup> Esta escala luego fue modificada para tener una escala estándar internacional de la severidad de RD<sup>31, 34</sup> en la que se utiliza una “escala de severidad” y la clasificación de retinopatía que depende de la presencia de anomalías retinianas relacionadas con la diabetes. La Tabla 1.1 es la clasificación de la RD de ETDRS de la versión modificada y revisada de Airlie House.<sup>31, 35</sup>

**Tabla 1.1: La clasificación de la RD de ETDRS de la versión modificada y revisada de Airlie House.**

Nivel de ETDRS	La gravedad de retinopatía respecto al ETDRS	Tipo de anomalía presente
10	Sin retinopatía aparente	No hay alteraciones
20	RDNP leve	Sólo microaneurismas
35	RDNP leve	Los exudados duros, manchas algodonosas, y/o hemorragias retinianas leves
43	RDNP Moderada	43A: hemorragias retinianas moderadas (>fotografía 1A) en 4 cuadrantes o severos (>fotografía 2A) en 1 cuadrante 43B: AMIR leve(<fotografía 8A) en 1 a 3 cuadrantes
47	RDNP Moderada	47A: tanto a nivel 43 características 47B: AMIR leve en 4 cuadrantes 47C: hemorragia retiniana grave en 2 o 3 cuadrantes 47D: rosarios venosos en un cuadrante
53 A-D	RDNP grave	53A: $\geq 2$ de características de nivel 47 53B: hemorragias retinianas graves en 4 cuadrantes 53C: AMIR de moderada a severa en al menos 1 cuadrante 53D: rosarios venosos en al menos 2 cuadrantes
53 E	RDNP muy severa	$\geq 2$ de características de nivel 53 AD
61	RDP Leve	NVE $<0,5$ de área de disco en 1 o más cuadrantes
65	RDP Moderada	65A: NVE $\geq 0,5$ de área de disco en 1 o más cuadrantes 65B: NVD < fotografía 10A (0,25-0,33 de área de disco)
71 y 75	RDP de alto riesgo	NVD $\geq$ fotografía 10A, o NVD < fotografía 10A o NVE $\geq 0,5$ de área de disco+HV o HPR, o HV, o HPR oscurece $\geq 1$ área de disco
81 y 85	RDP Avanzada	El fondo de ojo es parcialmente oscurecido por HV y nuevos vasos (no graduables) o la retina se despegó del centro de la mácula

RDNP: retinopatía diabética no proliferativa, RDP: retinopatía diabética proliferativa, AMIR: anomalías microvasculares intrarretinianas, NVE: Nuevos vasos (Neovascularización) en otra parte de la retina, NVD: Nuevos vasos en o dentro de 1 PD del disco óptico, HPR: hemorragia prerretiniana, HV: Hemorragia vítrea.

(Fuente: El informe del Grupo de ETDRS  $10^{31}$  y Wilkinson et al.  $^{34}$ )

### 1.2.2. La barrera hematorretiniana

Los órganos del cuerpo están afectados por las alteraciones metabólicas como consecuencia de la diabetes. En la retina, hay varios cambios estructurales que se suceden y con el tiempo desarrollan la retinopatía. La retina neural está protegida por una “barrera fisiológica” que se llama barrera hematorretiniana (BHR)<sup>36, 37</sup> y que se compone de dos regiones: una región interior y una región exterior,<sup>38</sup> en la que están estructuralmente formados por las uniones estrechas entre los capilares de la retina, las células endoteliales y las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR).<sup>39</sup>

La función de la BHR es mantener la regulación del flujo de transporte activo de fluidos, proteínas y células en el espacio extracelular de la retina neural<sup>36, 40</sup> y además proteger los tejidos neuronales de materiales dañinos con el fin de mantener la función neural de la retina.<sup>37, 41</sup>

La región interna de la BHR está formada por los microvasos especializados de la retina rodeados por pericitos y de los pies terminales de los astrocitos, y tiene una función reguladora.<sup>36, 42</sup> Los pericitos son células con fibras contráctiles [células contráctiles] y sus funciones son regular el flujo sanguíneo vascular de la retina<sup>43</sup> ( se envuelven alrededor de los capilares de la retina<sup>44</sup>) y mantener una comunicación activa con las células endoteliales, astrocitos, microglía y neuronas en una unidad funcional que se llama la “unidad neurovascular”.<sup>42</sup> La región externa de la BHR está formada por la capa del epitelio pigmentario de la retina (EPR).<sup>38, 41</sup>

En la diabetes, las regiones del BHR interno y externo se alteran estructuralmente. La pérdida de visión debida a la progresión de la diabetes<sup>44, 45</sup> es causada por neovascularización o edema macular.<sup>46</sup> El edema macular (inflamación celular [neural/glial] ) es el resultado del daño en los canales iónicos de la membrana que contribuye al edema retinal, en las áreas

retinianas que son más afectadas por las disrupciones metabólicas graves<sup>39</sup> debido al aumento de la permeabilidad vascular<sup>47, 48</sup> lo que lleva a la fuga vascular<sup>39, 42, 48, 49</sup> como resultado de la ruptura de la BHR.<sup>39, 42, 48</sup> Sin embargo, la ruptura de la BHR sucede en etapas más tempranas de la diabetes antes de la aparición de la retinopatía.<sup>50</sup> La neovascularización es un crecimiento continuo de nuevos vasos sanguíneos con reconstrucción constante que conduce a una anomalía del sistema vascular y que ocurre en la “etapa proliferativa” de RD.<sup>44</sup>

### 1.2.3. Inflamación

La inflamación es “una respuesta no específica a la lesión que incluye una variedad de mediadores funcionales y moleculares, incluyendo reclutamiento y activación de leucocitos”,<sup>51</sup> y es ventajoso si la inflamación es aguda, pero tiene efectos indeseables si pasa a ser crónica.<sup>51</sup>

Los mecanismos inmunológicos que se caracterizan por la inflamación crónica son factores que contribuyen a la patogénesis y al desarrollo de RD en la retina diabética,<sup>41, 52, 53</sup> y esto es debido a la disfunción en el metabolismo activado por el exceso de nutrientes (glucosa y lípidos).<sup>4, 54</sup>

Las citocinas son pequeñas proteínas secretadas y liberadas por las células y su función es regular las “interacciones y comunicaciones entre las células”.<sup>55</sup> Hay diferentes tipos de citocinas pero dos tipos son responsables de la inflamación: citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.<sup>55, 56</sup> Las citosinas proinflamatorias promueven la inflamación y causan un daño en el largo plazo,<sup>55, 56</sup> mientras que las citocinas antiinflamatorias inhiben la inflamación y previenen el daño tisular (es decir, las citocinas antiinflamatorias son antagonistas en la función de las citocinas proinflamatorias).<sup>55, 56</sup>

En la diabetes, las complicaciones relacionadas con la inflamación<sup>57</sup> ocurren antes de aparecer cualquier complicación vascular clínicamente significativa<sup>22, 57</sup> y se asocian con reacciones anormales de las células gliales (Müller y astrocitos<sup>58</sup>) y de las neuronas, debido a la hiperglucemia.<sup>57</sup> En la diabetes, se incrementaran los niveles de las citocinas proinflamatorias (reducción en niveles de las entradas pro-supervivencia), quimiocinas y respuestas celulares debido al desequilibrio funcional entre las citocinas anti-inflamatorias y proinflamatorias.<sup>58</sup>

La muerte de las células retinianas (apoptosis) se acelera, por tanto, y la permeabilidad vascular (fugas y edema) se incrementa dando lugar a problemas de visión,<sup>58</sup> lo que demuestra que la apoptosis neuronal ocurre más temprano que las complicaciones vasculares.<sup>59, 60</sup> Esto se debe a la incapacidad de las neuronas de proliferar y por tanto, resulta en una degeneración neuronal crónica.<sup>59, 61</sup> Este proceso se debe al desequilibrio de señalización celular de “pro-apoptótica” y “superviviencia”.<sup>62</sup>

En cuanto a la función visual, una revisión reciente llama la atención sobre la hipótesis de los procesos inflamatorios de la retina en la diabetes y su papel en los cambios en la función visual.<sup>48</sup>

#### 1.2.4. Las células retinianas

La retina se compone de capas neuronales transparentes (no mielinizadas)<sup>58, 63</sup> y está situada entre la capa de coroides (posterior) y el cuerpo vítreo (anterior). La capa más cercana a la coroides es el epitelio pigmentario de la retina y la capa más cercana al cuerpo vítreo es la membrana limitante interna.<sup>64</sup>

La luz pasa a través las capas de la retina comenzando desde la capa de fibras nerviosas (CFNR) (los axones de la capa de células ganglionares pasan a través de esta capa para entrar al nervio óptico), la capa de células ganglionares (CCG), la capa plexiforme interna (CPI), la capa nuclear interna (CNI) (contiene las células amacrinas, bipolares, y horizontales), la capa plexiforme externa (CPE) y la capa nuclear externa (CNE), llegando a la capa de los fotorreceptores<sup>65</sup> (Figura 1.2).

En la capa de los fotorreceptores, los fotones de luz capturados en la retina son transformados en unos señales de energía eléctrica a señales fotoquímicas,<sup>65-67</sup> resultando en unos potenciales de acción integrados que luego pasan por la capa de las células ganglionares salen de la retina a través de la capa de fibras nerviosas<sup>65</sup> y son transmitidas al lóbulo occipital del cerebro donde se codifican y se interpretan para ser percibidas como imágenes.<sup>58</sup> La visión normal requiere la comunicación célula a célula entre células neuronales, gliales, vascular, y el epitelio pigmentario de la retina.<sup>58</sup>

Hay tres tipos básicos de células de la retina<sup>43</sup>: las células vasculares que se componen de las células endoteliales que se alinean por las células contráctiles de pericitos que regulan el flujo sanguíneo de la retina.

El segundo tipo son las células gliales y las clasifican en dos grupos; células macrogliales (células de Müller y astrocitos) y células microgliales.<sup>68, 69</sup> La función principal de las células gliales es la “absorción” de neurotransmisores desde los terminales nerviosos y representan



un papel en la formación y el mantenimiento de la BHR.<sup>42</sup> Las células de Müller se extienden sobre el espesor de la retina<sup>68, 69</sup> desde la membrana limitante interna hasta la membrana limitante externa<sup>68</sup> (Figura 1.2) y sus cuerpos celulares están situados en la capa nuclear interna (CNI),<sup>68-70</sup> y su importancia reside en su función de regulación de glutamato (un neurotransmisor), el metabolismo, el equilibrio iónico en el espacio extracelular y la función neuronal.<sup>43, 68</sup> Los astrocitos se encuentran en la capa de fibras nerviosas y sus procesos “envuelven alrededor” a los vasos y células ganglionares.<sup>43</sup> La integración de la actividad vascular y la actividad neural de la retina están reguladas por ambas células de Müller y astrocitos.<sup>42, 43</sup>

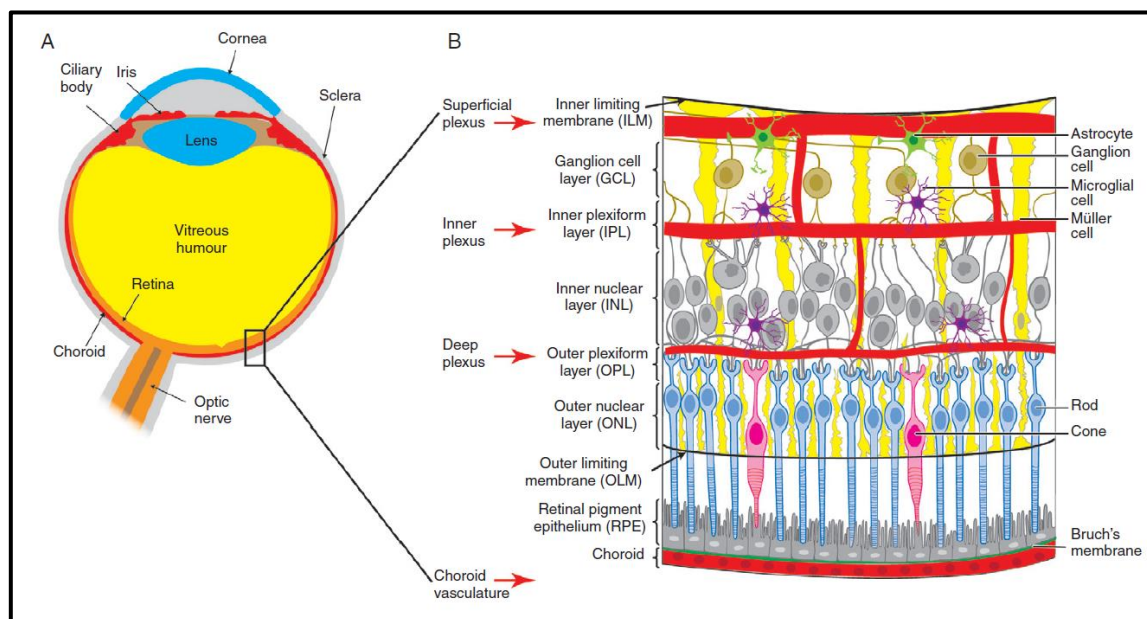
Las células microgliales son morfológicamente “no reactivas”<sup>43, 71, 72</sup> y actúan para controlar los cambios extracelulares<sup>72</sup> pero reaccionan rápidamente a cualquier lesión del tejido o cualquier desequilibrio “homeostático” de la retina, volviéndose morfológicamente “reactivas” presentando una “actividad fagocítica”,<sup>53, 69, 73</sup> como se comprueba por su ingestión de residuos celulares “fagocitosis”.<sup>53</sup>

Las células microgliales tienen prolongaciones largas y delgadas en retinas sanas (estado no reactivo),<sup>71</sup> pero estas prolongaciones citoplasmáticas se convierten en “encogidas e hinchadas” en el estado de reactividad fagocítico.<sup>71, 73</sup> Las conclusiones de los estudios en animales han demostrado que la “reacción microglial” estaba presente en las primeras etapas de la diabetes antes de la aparición de la retinopatía en ratones C57/Bl6<sup>74</sup> y que las células microgliales tienen una fuerte tendencia a invadir las capas exteriores de la retina en las etapas tempranas de la diabetes en las ratas albinas.<sup>73</sup>

Debido a la proximidad de las células gliales a los vasos sanguíneos, son objetivos susceptibles de las alteraciones vasculares.<sup>69, 73</sup> Las células gliales en general se han notificado a ser “reactivas” con la hiperglucemia después de la permeabilidad vascular en ratas albinas,<sup>73</sup> y además, se encontró que la densidad de las células de Müller y las células

microgliales había aumentado después de cuatro semanas del inicio de la diabetes.<sup>73</sup> Por el otro lado, la densidad celular de los astrocitos disminuyó en el área peripapilar y la retina periférica más lejana.<sup>73</sup>

El tercer tipo de células retinianas son las neuronas y son principalmente cinco tipos de células: células fotorreceptoras, células bipolares, células amacrinas, células horizontales y células ganglionares.<sup>43, 58</sup> Las neuronas son principalmente responsables de la visión y por lo tanto las células a través de las cuales se media la fototransducción, la modulación y la transmisión de los impulsos nervioso a llegar al cerebro a través de los axones de células ganglionares (fibras del nervio y el nervio óptico).<sup>43, 58</sup> Cualquier alteración de la función de las neuronas debido a la retinopatía diabética perjudicará la visión.<sup>43</sup>



**Figura 1.2: Organización de las capas retinianas.**

(A: Representación esquemática del ojo humano, B: Las capas de la retina y como las células de Müller se extienden sobre el espesor retiniano) [Reproducida con el permiso del autor, Coorey et al.<sup>68</sup>]

### 1.2.5. Los fotorreceptores

Los fotorreceptores son de dos tipos; conos y bastones,<sup>75</sup> y responden a la luz mediante el procedimiento de hiperpolarización y, como consecuencia, se reduce la liberación sináptica de su neurotransmisor (glutamato).<sup>75</sup> Los conos son los fotorreceptores que operan en los niveles de luz altos (visión fotópica) y son responsables de alto niveles de detalles espaciales y temporales.<sup>75</sup> Los bastones, por el contrario, operan en niveles de luz muy bajos como “luz de las estrellas” (visión escotópica).<sup>75</sup> La densidad de los fotorreceptores en la retina varía, teniendo más densidad de conos en la parte central de la retina (el área macular) y abruptamente caen con la excentricidad.<sup>76</sup> La densidad de los conos en el sector retiniano nasal es mayor que en el sector temporal<sup>66, 76</sup> y también la densidad de los conos es mayor en el sector retiniano inferior periférico que en el sector superior.<sup>76</sup> La densidad de los bastones de la fovea aumentan más rápido en el sector superior que en el sector nasal.<sup>76</sup> La densidad de los bastones es más alta cuando se aleja de la retina central<sup>66, 76</sup> (comienza 130µm del centro<sup>66</sup>), con la densidad más alta extendiendo a la retina nasal desde un “anillo elíptico” en la excentricidad del nervio óptico, teniendo la densidad más alta en la retina superior.<sup>76</sup>

La macula tiene un diámetro de 6mm y está situada en el área nasal temporal a la papila del nervio óptico,<sup>76</sup> donde los conos y bastones están presentes. El centro de la macula es la fovea que muestra estructuralmente una depresión; en su centro, la foveola es la zona “libre de bastones” y tiene la más alta densidad de conos y la media del diámetro horizontal es 200µm<sup>66</sup> (350µm [1.25°] en Curcio et al.<sup>76</sup>). Esta región es especializada en la visión fina (visión espacial alta).<sup>58</sup> Como los únicos fotorreceptores (neuronas de primer orden) presentes en la foveola son los conos, las células de la retina interna son desplazadas de la foveola para que no interfieran con la transmisión de luz.<sup>58</sup> Fuera de la fovea predominan los bastones y hay una presencia de las células bipolares, amacrinas, horizontales y células ganglionares (neuronas 2º y 3º orden).<sup>58</sup>

### 1.2.6. La retina neural y visión

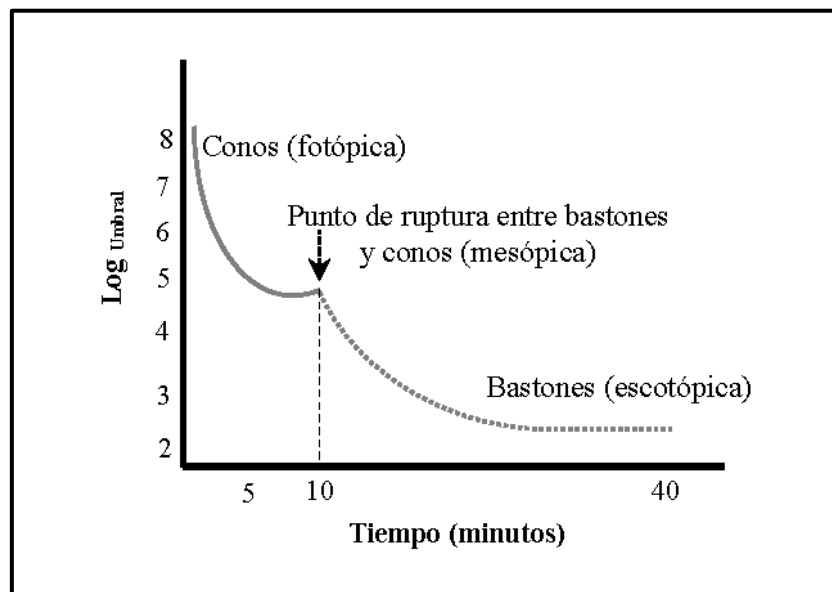
Como se mencionó anteriormente, la unidad neurovascular está formada por las células estrechamente relacionadas llamadas células endoteliales y pericitos de los vasos sanguíneos, astrocitos, células de Müller y las neuronas (es decir BHR).<sup>41</sup> Estas interconexiones en las condiciones normales (ausencia de la enfermedad), aseguran que el ambiente iónico de las señalizaciones neuronales se mantiene correctamente, regulando de este modo la transmisión sináptica y proporcionando las respuestas de adaptación ambientales con el fin de permitir la visión.<sup>41, 69</sup>

En el caso de la diabetes, el proceso de pérdida de visión es gradual cuando la retinopatía progresa. Esto significa que la interrupción del metabolismo de la unidad neurovascular (BHR) en el inicio de la diabetes causará alteraciones en las interacciones normales de las células neuronales, microgliales, o macrogliales<sup>43, 77</sup> y como resultado se degrada la función visual.<sup>58, 77</sup> A pesar de que el daño vascular (fuga) es la principal causa de la discapacidad visual<sup>58, 63, 77</sup> y que la pérdida de células neuronales se asocia con RD,<sup>78, 79</sup> existe una evidencia cada vez mayor de que las degeneraciones neuronales preceden las degeneraciones vasculares,<sup>22, 58-60, 63, 80-84</sup> y aparecen temprano en la diabetes antes de la aparición de retinopatía.<sup>58, 84</sup> Como resultado, la retina neural responderá a esta interrupción en el metabolismo con la pérdida de células neuronales por el proceso irreversible de “apoptosis” (la muerte de las células neuronales)<sup>63, 85</sup> y la pérdida neuronal se refleja por el adelgazamiento de las capas interiores de la retina.<sup>86, 87</sup> Estas conclusiones fueron derivadas de los estudios en animales, que mostraron un adelgazamiento de las capas internas de la retina en los ratones (Ins2<sup>Akita</sup>),<sup>71</sup> y las ratas diabéticas por STZ<sup>80, 82</sup> y en las retinas humanas con diabetes.<sup>80, 88</sup> En los diabéticos tipo 2 sin retinopatía, la degeneración neuronal se refleja en alteraciones en las capas de la retina interna y externa y puede ser detectadas por cambios en la función visual.<sup>89</sup>

### 1.3. El efecto del nivel de iluminación y la adaptación a la oscuridad en la prueba visual

El sistema visual tiene la capacidad de funcionar en diferentes niveles de intensidades de iluminación que van desde muy oscuro “luz de las estrellas” ( $10^{-4}$  cd/m<sup>2</sup>) hasta muy brillante “luz del sol” (105cd/m<sup>2</sup>).<sup>90, 91</sup> Las bastones funcionan en niveles de iluminación muy bajos como la visión nocturna y esta visión se llama escotópica.<sup>90, 92</sup> Por otra parte, los conos funcionan en condiciones de iluminación muy brillantes y esta visión se llama fotópica.<sup>90, 92</sup> A veces, los conos y bastones funcionan al mismo tiempo y la visión se llama visión mesópica,<sup>90, 92</sup> a través del cual las respuestas visuales dependen del nivel de iluminación (no es como en fotópica y escotópica).<sup>92</sup> La exposición a la luz provoca un “blanqueo” en los fotorreceptores<sup>93</sup> y el proceso de blanqueo significa que el fotopigmento ha cambiado a una “forma incolora”, y para que los fotorreceptores regeneren el fotopigmento, el ojo tiene que pasar por el proceso lento de adaptación a la oscuridad.<sup>93</sup> Por lo tanto, la adaptación a la oscuridad se refiere al tiempo necesario para que los fotorreceptores regeneren (recuperación de fotorreceptores) sus fotopigmentos después de la exposición a altas intensidades de luz, y se necesita este proceso para que la sensibilidad visual vuelva a su estado normal.<sup>93, 94</sup>

El tiempo de la adaptación a la oscuridad indica qué tipo de fotorreceptor está funcionando, como se ha explicado por la curva de adaptación a la oscuridad que es la representación de la reducción en el umbral absoluto como función del tiempo (tiempo de adaptación)<sup>94</sup> (Figura 1.3). La adaptación completa de los conos tarda unos 4 - 5 minutos mientras que la adaptación de los bastones lleva unos 30-40 minutos.<sup>95</sup> La visión mesópica ocurre cuando los conos y bastones funcionan, y donde se encuentra el punto de ruptura de conos y bastones está a unos 10 minutos en la oscuridad<sup>95</sup> (Figura 1.3). La ruptura de conos y bastones es causada por las intersecciones de las curvas de recuperación de los conos y de los bastones, que se inicia después de 10 minutos la recuperación de los bastones y la sensibilidad de los bastones será superior que la de los conos.<sup>95</sup>



**Figura 1.3: La curva de la adaptación a la oscuridad.**  
(Redibujada de Hecht et al. [1937]<sup>95</sup>)

En sujetos sanos se demostró que la AV fue afectada por la disminución de la iluminación de manera que una persona con AV de 6/6 en condiciones normales de iluminación alta mostrará una disminución en la AV de 6/18 en condiciones de baja iluminación.<sup>96</sup> Además, la calidad de la imagen retiniana ha demostrado a ser un buen predictor de la AV logMAR cuando se midió en condiciones de iluminación mesópicas en sujetos sanos.<sup>97</sup>

En estado de enfermedad, las medidas psicofísicas en condiciones adaptadas a la oscuridad mostraron su reproducibilidad en la predicción de los resultados futuros de las medidas visuales en los sujetos con discapacidad visual.<sup>98</sup>

Las pruebas visuales midiendo en un rango mesópico han demostrado su efectividad y sensibilidad para detectar la disfunción visual temprana en algunas enfermedades de los ojos.<sup>99-101</sup>

Los conos y los bastones funcionan simultáneamente en condiciones de iluminación mesópicas a través el “acoplamiento de conos y bastones” (rod-cone coupling),<sup>102</sup> aunque la

AV foveal depende principalmente de conos y también a través los mecanismos de asociación en las capas plexiformes que están mantenidos por las células horizontales y amacrinas.<sup>100</sup> Por lo tanto, en condiciones de enfermedad, tales como la degeneración macular asociada con la edad,<sup>100</sup> una disfunción de los bastones que rodean la foveola podría causar una disfunción de los conos, debido al acoplamiento de los bastones a los conos, que resultará en una AV mesópica defectuosa.<sup>100</sup> Además, la perturbación de los mecanismos de asociación puede tener una contribución a la disminución de la resolución espacial en condiciones mesópicas.<sup>100</sup>

#### **1.4. Diámetro pupilar**

El tamaño pupilar disminuye en los mayores como un proceso natural del envejecimiento.<sup>103</sup> Sin embargo, en los diabéticos hay un proceso de aceleración de la disminución en el tamaño pupilar.<sup>103</sup> El tamaño pupilar varía significativamente entre los dos niveles de iluminación fotópica y mesópica.<sup>104</sup> Recientemente, un estudio ha evaluado la contribución de los factores del tamaño pupilar, las aberraciones de alto orden y el error de acomodación en la disminución de la AV mientras se cambia del nivel de iluminación fotópico a mesópico, y concluyó que el nivel de la luz correlacionada con la AV fue el factor explicativo del 75% de la variancia en la AV.<sup>104</sup>



## 1.5. Medidas de la función visual

### 1.5.1. Agudeza visual

La AV es la “capacidad del resolver espacial” del sistema visual<sup>105</sup> y se define como el “objetivo” más pequeño que se resuelve y se expresa en tamaño angular.<sup>106</sup> Se utilizaron métodos variados para evaluar AV como el uso de un punto de luz (resolución mínima detectable), usando la separación mínima entre dos puntos/líneas adyacentes que el ojo puede resolver como separados (resolución mínima separables), y la agudeza de reconocimiento en la que se utilizan diferentes optotipos tales como el tumbling E y los anillos de Landolt (C) o simplemente optotipos de letras.<sup>106</sup>

El tumbling E y los anillos de Landolt (C) utilizan la dirección hacia la que se enfrenta a la letra E/C (arriba, abajo, derecha o izquierda) y 4 más direcciones oblicuas.<sup>106</sup> Las cartas de AV son la medida de AV estándar en las clínicas y la carta estándar utilizada es la carta de Snellen con letras de alto contraste.<sup>106</sup> Otros tipos, de muchos que siguieron el mismo concepto del diseño de Snellen, son la carta de Sloan y la norma británica optotipos.<sup>105</sup> Bailey-Lovie introdujo otro diseño distinto que de Snellen que utiliza una progresión logMAR<sup>107</sup> de manera que cada línea tiene el mismo número de letras (5 letras por línea) con igual distancia y legibilidad<sup>107</sup> de manera que hay una relación de la progresión geométrica  $^{10}\sqrt{10}$  (esto es igual a 1,2589 o 0,1 unidad logarítmica)<sup>108</sup> con un rango de tamaño de letras desde -0,3 a 1,0 logMAR (6/3 a 6/60 o 20/10 a 20/200),<sup>107</sup> con una puntuación de 0,02 unidades logarítmica que permite la puntuación letra por letra.<sup>109</sup> Un incremento de 0,1 logMAR corresponde a una pérdida de una línea de letras.<sup>110</sup> Este método de puntuación, es decir letra por letra, permite la cuantificación más precisa que la AV de Snellen. A pesar de que la carta de Snellen es considerada el método estándar en el uso en la clínica diario, tiene la desventaja de la baja reproducibilidad y un nivel bajo en la cuantificación de la capacidad

visual aunque da una estimación aproximada del estado visual.<sup>111</sup> Además, un punto importante que se debe considerar cuando se comparan resultados entre los estudios, es el efecto del tipo de la carta de la VA y el método de puntuación.<sup>112</sup>

#### **1.5.1.1. Cuantificación de la AV**

Como la medida de la AV expresa el tamaño angular más pequeño resuelto,<sup>105</sup> se utilizaron varios métodos para traducir la cuantificación de VA utilizando diferentes notaciones; notación de Snellen, ángulo mínimo de resolución (MAR), y el logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR).<sup>106, 113</sup> Se puede expresar la escala de Snellen en metros (m) o en pies (ft.)<sup>113</sup> y se representa por un numerador y un denominador. Una puntuación de Snellen de 6/12 en metros o su equivalente en pies 20/40 expresa la distancia de la medida en el numerador (6 metros o 20 pies) y la distancia que las letras subtienden 5 min de arco en la retina (12 metros o 40 pies ) lo que significa que el sujeto ve las letras de 12m o 40 pies a una distancia de 6m o 20 pies, respectivamente.<sup>114</sup> El decimal de 6/12 es 0,5, y el mínimo ángulo de resolución (MAR) de 6/12 es 2, y el logMAR es de 0,3 unidades logarítmicas (las ecuaciones y explicación en Anexo A.1).

### **1.5.1.2. El efecto del contraste de las letras en los resultados de la AV**

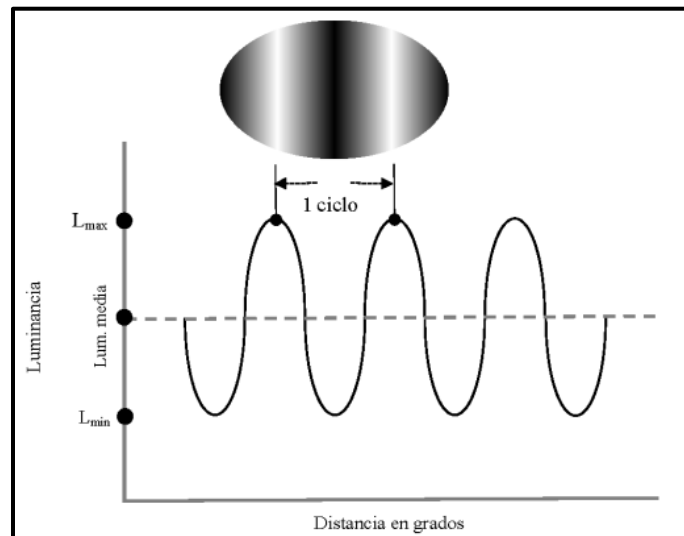
A pesar de que la prueba estándar de AV utilizada es la carta de Snellen de alto contraste, el efecto de las cartas de alto contraste falla en la detección del deterioro de la visión en los casos de algunas enfermedades de los ojos y por lo tanto la disminución del contraste de las letras en la carta hace que varíe la AV<sup>115, 116</sup> de una manera que conduce a la detección de deterioración visual<sup>117</sup> que no se puede ser detectada por la AV de alto contraste.

La medida de la AV con letras de bajo contraste ha demostrado ser sensible y detectar cambios visuales clínicos en el glaucoma, la hipertensión ocular, la enfermedad de Parkinson y la retinopatía diabética temprana pesar de la buena AV de alto contraste.<sup>117</sup> Además, se encontró que la AV de bajo contraste (usando la carta nueva ETDRS) es sensible en la detección temprana de los cambios en la retina en los diabéticos con y sin retinopatía.<sup>118</sup>

### 1.5.2. Sensibilidad al contraste

La sensibilidad al contraste (SC) es una medida de la sensibilidad del sistema visual al “escala gruesa, mediana y el detalle fino”<sup>119</sup> que se define por la cantidad del contraste (la transición de claro a oscuro en una frontera o un borde de un imagen<sup>120</sup>) necesaria para identificar un “objetivo visual” que define la existencia de un patrón o un objeto<sup>121</sup> y se reduce con la edad.<sup>122, 123</sup> Sin embargo, la medición de la SC demostró ser un indicador de la disfunción temprana de la retina en algunas enfermedades<sup>121</sup> tales como retinosis pigmentaria,<sup>124</sup> glaucoma,<sup>123</sup> degeneración macular<sup>125</sup> y diabetes.<sup>126</sup> Se midió la SC con rejillas sinusoidales verticales<sup>120</sup> y con las cartas de letras.<sup>127</sup>

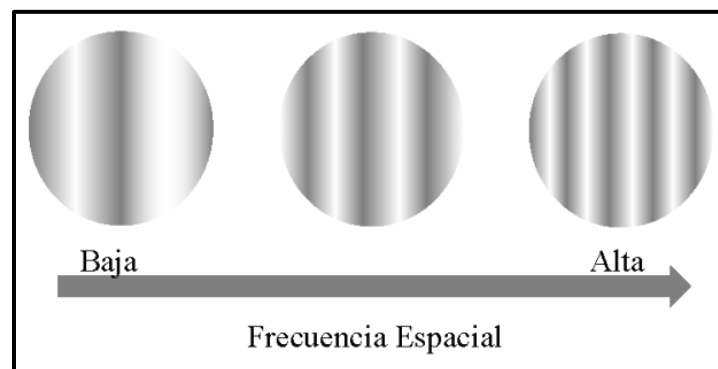
Las rejillas sinusoidales verticales representan la luminancia de las barras verticales que son “variadas en el espacio en una forma sinusoidal”.<sup>120</sup> Se utilizaron también las rejillas de onda cuadrada, pero en comparación con el perfil de luminancia de las rejillas sinusoidales, el perfil de luminancia de las barras de onda cuadrada se cambia en una forma discreta, mientras que el perfil de luminancia de las rejillas sinusoidales aparece borroso.<sup>125</sup> La distancia entre las barras verticales luminosas y oscuras es variada en una forma espacial, teniendo una distancia variada en la separación, desde muy espaciadas, hasta demasiado estrecha, y la diferencia en el espacio de las barras mide la sensibilidad del sistema visual. El espacio entre las barras de la rejilla se definió por la frecuencia espacial,<sup>125</sup> que es el recíproco de la distancia angular entre máximos consecutivos (ciclo) en la distribución de luminancia sinusoidal, y por lo tanto expresada en ciclos (número de máximos consecutivos) por grado (cpg o c/g)<sup>128</sup> y significa el número de ciclos por grado de ángulo visual<sup>125</sup> (Figura 1.4).



**Figura 1.4: El perfil de luminancia de una rejilla de onda sinusoidal.**  
 (Redibujada de: Campbell et al. [1965],<sup>128</sup> Wolkstein et al. [1980]<sup>125</sup> y Elliott [2006]<sup>129</sup>)

Cuando la separación entre las barras es muy espaciada, la frecuencia espacial es baja y cuando la separación entre las barras es estrecha, la frecuencia espacial es alta (Figura 1.5).<sup>128</sup>

El concepto de la carta de letras de SC es que se utiliza un tamaño fijo de las letras y sólo una frecuencia espacial baja con el cambio del nivel del contraste. Un ejemplo de una carta de letras de la SC es la carta de Pelli-Robson,<sup>127</sup> (Figura 1.6) que demostró ser clínicamente útil para detectar cambios en la SC en las enfermedades que afectan a la retina como la diabetes,<sup>130</sup> mientras que la medición de la SC utilizando las rejillas permite una medición de un rango más ancho de frecuencias espaciales.<sup>129</sup>



**Figura 1.5: Ilustración de las rejillas de frecuencias espaciales bajas y altas.**  
 (Redibujada de: Campbell et al. [1965],<sup>128</sup> Wolkstein et al. [1908]<sup>125</sup> y Elliot [2006]<sup>129</sup>)



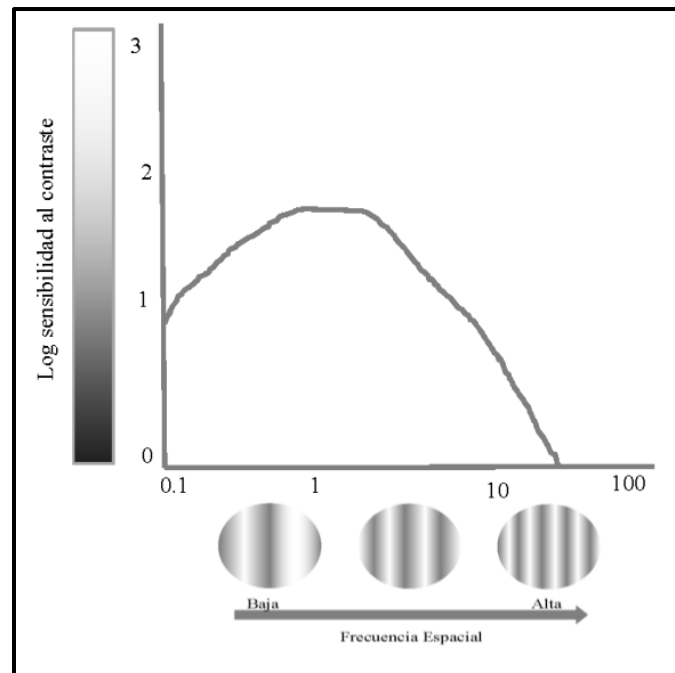
**Figura 1.6: La carta de Pelli-Robson para la sensibilidad al contraste.**  
(Redibujada de: Elliott et al. [2014]<sup>113</sup> y Grosvenor [2007]<sup>114</sup>)

La representación gráfica de la SC respecto a las frecuencias espaciales es la función de la sensibilidad al contraste (FSC) (Figura 1.7),<sup>129</sup> que cubre las sensibilidades de múltiples canales de frecuencias espaciales, y se define la AV en la FSC como la mejor (más fina) frecuencia espacial que podría ser detectada y revela solamente un canal sintonizado a las mayores frecuencias espaciales.<sup>131</sup>

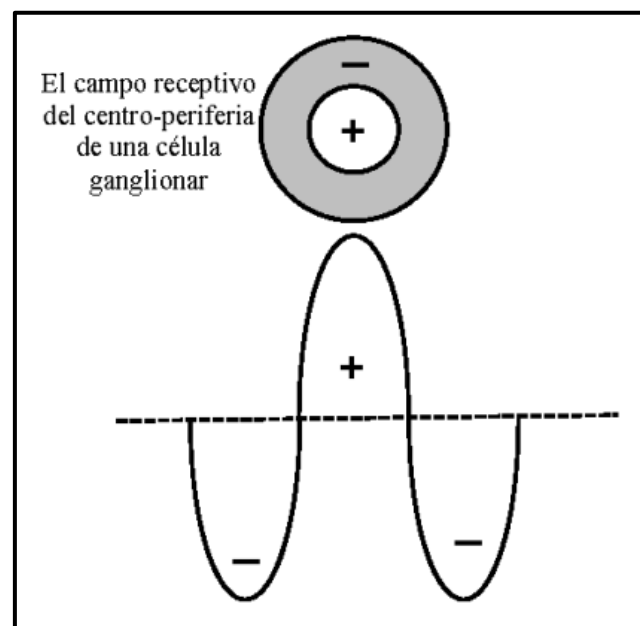
La sintonización espacial (spatial tuning en inglés) de las frecuencias espaciales es que las frecuencias espaciales están “sintonizadas” a los canales sensoriales en el sistema visual, que son selectivamente sensibles a unos rangos estrechos de frecuencias espaciales y tienen la detección independiente de sus salidas.<sup>132-134</sup>

La sintonización de las frecuencias espaciales de cada canal en la FSC es dirigida por la organización de los campos receptivos de “centro-periferia” de las células ganglionares, que responden a rejillas de frecuencias espaciales diferentes (Figura 1.8).<sup>135, 136</sup> Simplemente, la estimulación central de fotorreceptores causará un aumento de la respuesta y la estimulación

periférica causará una disminución en la respuesta celular. Este proceso conduce a que algunas células son sensibles a frecuencias específicas más que otras, reflejando la selectividad de las frecuencias espaciales.<sup>129, 132-134</sup>



**Figura 1.7: La función de la SC.**  
(Redibujada de: Wolkstein et al. [1980]<sup>125</sup> y Elliott [2006]<sup>129</sup>)



**Figura 1.8: El campo receptivo de una célula ganglionar en correspondencia con la frecuencia espacial.**  
(Redibujada de: Campbell et al. [1965],<sup>128</sup> Wolkstein et al. [1980]<sup>125</sup> y Elliot [2006]<sup>129</sup>)

### **1.5.2.1. Métodos psicofísicos para determinar el umbral**

Existen muchos métodos psicofísicos para determinar el umbral utilizando los estímulos de rejillas. El método psicofísico significa que el método de presentación del estímulo y el método de la respuesta del sujeto determinan el umbral. El umbral es el valor cuando el estímulo es perceptible en el 50% de los ensayos de la prueba.<sup>137</sup> Normalmente se ve bien el valor por encima del umbral y no se ve el valor por debajo del umbral. Los métodos psicofísicos utilizan el criterio de iniciar la presentación de un estímulo por encima del umbral (descendente) o por debajo del umbral (ascendente). Los métodos psicofísicos utilizados son: el método de estímulos constantes, el método de los límites y método de ajuste. El método de estímulos constantes es la presentación aleatoria de un conjunto de estímulos con diferentes intensidades para un número de veces que se traduce en el cálculo de media del umbral de una función psicométrica.

El método de los límites determina el umbral mediante la presentación de un estímulo por encima del umbral (descendente) y disminuyendo la intensidad hasta que no es visible, o presentar un estímulo por debajo del umbral (método ascendente) y aumentar la intensidad hasta que se acabó de ver. Los métodos de límites tiene otros tipos: el método de escalera y los métodos de elecciones forzadas. El método de escalera sigue un criterio de la presentación del estímulo de “arriba-abajo” o “sí-no”, y hay variaciones del criterio de decisión para las respuestas de “sí-no” decididas por el examinador antes del comienzo de la prueba, es decir, la disminución o el aumento de la intensidad del estímulo depende de la respuesta del sujeto. El método de elección forzada requiere del sujeto que elija una de las presentaciones que tiene el estímulo y que puede presentarse de forma simultánea o separado por un intervalo de tiempo (elección forzada-espacial o elección forzada-temporal, respectivamente).



El método de ajuste es el método psicofísico común en el que se requiere que el sujeto ajusta el estímulo al “umbral absoluto”, o en el caso del umbral de diferencia, para ajustar la intensidad del “estímulo de comparación” a la intensidad del estímulo de referencia.<sup>137</sup>

### 1.5.2.2. Cuantificación de la SC

Las medidas de la SC miden el contraste mínimo con el que el sujeto puede detectar el estímulo y el resultado es el umbral del contraste (UC, en inglés es contrast threshold). El recíproco del umbral de contraste es la SC. El UC no tiene una unidad pero se expresa en decimal o un porcentaje, desde 0% a 100% de contraste (alto contraste), mostrando un objetivo no visible en 0% y el objetivo muy visible a 100% de contraste.<sup>120</sup> Además, una persona con un valor bajo de UC tiene una buena SC y una persona con un valor alto de UC tiene una SC baja (mala).<sup>120, 125</sup>

Se puede expresar la medida de la SC como UC, SC o  $\log_{10} SC$ <sup>125</sup> (se explica el método de cálculo en Anexo C). Se expresa la rejilla en relación a la diferencia en los niveles del contraste entre las barras oscuras y luminosas que forman la rejilla y el contraste de Michelson expresa el contraste de una rejilla tal como se aplica a “patrones periódicos” como las rejillas de onda sinusoidal,<sup>129</sup> en una ecuación que divide la diferencia entre los puntos de luminancia de la rejilla que son más luminosos ( $L_{max}$ ) y de los más oscuros ( $L_{min}$ ) por su suma en la ecuación siguiente:  $\text{Contraste de Michelson} = \left( \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \right)$ .<sup>125, 129, 138</sup> Las cartas de letras son “patrones no periódicos” y por lo tanto el contraste de Weber expresa el contraste en una ecuación que divide la diferencia de luminancia del fondo ( $L_b$ ) y la letra (objetivo) ( $L_t$ ) por la luminancia del fondo, dado en la siguiente ecuación:  $\text{Contraste de Weber} = \left( \frac{L_t - L_b}{L_b} \right)$ .<sup>129</sup>

### 1.5.3. El tamaño del disco del halo

La sensibilidad al deslumbramiento se supo que aumenta en las enfermedades de la retina<sup>139</sup> tales como la retinopatía diabética.<sup>140</sup> Existen tres tipos principales del deslumbramiento: el deslumbramiento discapacitante, el deslumbramiento malestar y el deslumbramiento de adaptación a la luz.<sup>129</sup>

El deslumbramiento discapacitante es la pérdida de la función visual debida a una fuente del deslumbramiento periférico y puede medirse clínicamente.<sup>129</sup> Esta reducción en el rendimiento visual se debe a que el nivel de iluminación de la fuente de deslumbramiento proyectado en el campo visual es más alto que lo que el ojo se adapta<sup>141</sup> lo que provocará una disminución global en el contraste de la imagen.<sup>142</sup> El deslumbramiento molesto es la sensación de incomodidad en situaciones de luz brillante en el campo visual (por ejemplo, la lectura de un libro en una luz muy brillante e incómoda).<sup>129, 142</sup> El deslumbramiento de adaptación a la luz es la post imagen retiniana producida debido a la exposición directa a una fuente de deslumbramiento que resulta en un escotoma central y que no desaparecen incluso si la fuente del deslumbramiento desaparece del campo visual.<sup>129</sup>

La luz procedente de una fuente de luz situada “fuera del eje” se reenvía sobre la retina produciendo una dispersión de luz intraocular (straylight), resultando en la degradación del contraste de las imágenes percibidas debido a la formación de un halo.<sup>129, 143, 144</sup> Un halo es el “disco oscuro” de la luz o un “círculo borroso” que rodea una imagen y que es producido por una fuente de luz.<sup>145</sup> Por tanto, el tamaño del disco de halo es la medición angular del disco de halo producido por una fuente del deslumbramiento en el campo visual.<sup>143</sup>

#### **1.5.3.1. Cuantificación del disco del halo**

Se puede expresar el tamaño del halo de disco en grados,<sup>146</sup> en minutos de arco (arcmin) o en unidades logarítmicas del minuto de arco ( $\log_{10}$  arcmin) (Anexo E para los calculos y conversiones).<sup>143</sup>

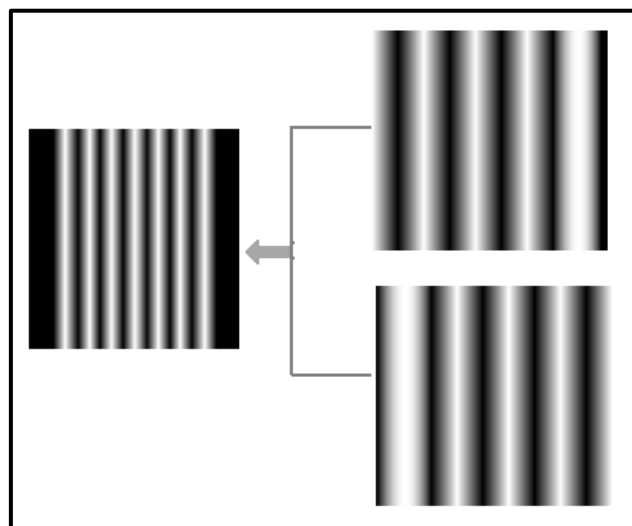
#### 1.5.4. El campo visual usando la perimetría FDT

La prueba del campo visual (CV) o perimetría se realiza generalmente para examinar, detectar y monitorizar la progresión o pérdida de una enfermedad que afecta a cualquier parte de la vía visual,<sup>147</sup> como el glaucoma.<sup>148-151</sup> La importancia del CV reside en la evaluación del estado funcional del CV periférico y la capacidad de detección de objetos.<sup>147</sup> Existen diversos métodos utilizados para evaluar el CV.<sup>152</sup> La perimetría automatizada estándar (PA, o SAP en inglés) es la presentación de un punto de luz blanco sobre un fondo blanco (perimetría blanco-blanco) para determinar la sensibilidad del ojo a la luz en diferentes ubicaciones en el CV.<sup>147</sup>

También existe la perimetría de color, que se llama la perimetría automatizada de longitud de onda corta (PALOC, o SWAP en inglés), que evalúa el sistema de s-cono periférica. En la PALOC se utiliza un estímulo de luz azul proyectada sobre un fondo amarillo y ha demostrado ser sensible para detectar el daño glaucomatoso temprano antes de que se detecte por la PA.<sup>153</sup>

Un tercer tipo es la perimetría de la tecnología de duplicación de frecuencia (FDT). La perimetría FDT presenta una rejilla sinusoidal de frecuencia espacial baja (0,25cp/g) que es modulada por una frecuencia alta temporal (25 Hz). La modulación de la rejilla de bajo contraste por una frecuencia alta temporal, provocará que las barras luminosas y oscuras de la rejilla sinusoidal a aparecer como tiene el doble del número real de las barras y la rejillas percibida aparecerán como doble (Figura 1.9),<sup>154</sup> y teóricamente este es un fenómeno visual cuando la luminosidad de una rejilla de una frecuencia espacial baja varía doble de su frecuencia espacial real debido a la modulación de alta frecuencia temporal, que se llama la “ilusión doble frecuencia”.<sup>154, 155</sup>

Se proyectó el estímulo en diferentes puntos en el CV mientras que se mantiene la fijación central. Cuando se ha detectado el estímulo, se reduce el contraste, y si el estímulo no se ha detectado, se aumenta el contraste. Este método psicofísico utilizado en el perímetro FDT se llama el método escalera de búsqueda binaria modificada (MOBS). Se termina la prueba de la FDT cuando se ha completado la tabulación de cada resultado de la escalera de MOBS para cada “localización del estímulo” en el CV por el software del FDT.<sup>156</sup> Se ha informado que el estímulo de la perimetría FDT es detectado por las células ganglionares de “M<sub>y</sub>” que están dentro de la vía magnocelular (células M),<sup>157, 158</sup> y por lo tanto cuando se utiliza la perimetría FDT en estados de enfermedad, tales como diabetes, entonces se evalúa la vía de las células M de las células ganglionares,<sup>89, 159</sup> como la función de las células ganglionares es responsable de las respuestas de la perimetría FDT y la SC, por lo tanto la FDT se utiliza para la evaluación de la función de la retina interna.<sup>22, 89, 160, 161</sup>



**Figura 1.9: La demostración de la ilusión FDT.**  
(Redibujada de: Kelly [1996]<sup>154</sup> y Gardiner et al. [2006]<sup>152</sup>)

#### **1.5.4.1. Los parámetros de evaluación en la perimetría FDT**

Los parámetros de la FDT que cuantifican la pérdida o el daño del CV debido a la patología ocular, son la desviación media (DM) y la desviación estándar de patrón (DEP). Estos se consideran los índices globales que diferencian entre el estado normal y el estado anormal en el CV.<sup>162</sup> La DM es la media del aumento o la disminución en el CV general del sujeto<sup>163</sup> y la DEP mide el cambio en diferentes localizaciones del CV.<sup>163</sup> Se compararon los valores de los dos parámetros obtenidas del sujeto en referencia a la base de datos establecida en el instrumento para sujetos sanos.<sup>163</sup>

Los errores de fijación y los errores falsos positivos y negativos determinan la fiabilidad de los resultados de la perimetría FDT. Con el fin de tener en cuenta los resultados de la perimetría FDT como aceptable, no debe haber más de 1 de 6 errores de fijación (16%), no más de 1 de 6 (16%) y 1 de 3 (33%) de las respuestas falso positivas y falso negativas, respectivamente. Se repitió la perimetría FDT cuando los errores excedan el número de errores designados a ser considerado normal.<sup>164</sup> El error falso positivo es cuando el paciente aprieta el botón de la respuesta mientras que el estímulo no existe y el error falso negativo es cuando el estímulo existe en el CV y el sujeto responde como que no lo ve debido al cansancio o la falta de atención.<sup>113</sup>

## **1.6. La capacidad diagnóstica de las funciones visuales**

La capacidad diagnóstica de la función visual en esta tesis es la AV fotópica y mesópica, el tamaño del disco del halo y la perimetría FDT. Para distinguir entre los sujetos sanos y diabéticos tipo 2 sin retinopatía, se calculó el área bajo la curva (ABC) de una característica operativa del receptor (ROC). Un valor de ABC cerca de 1 (o 1) indica una buena capacidad de discriminación y un valor de ABC de 0,5 (o menos) indica una incapacidad discriminativa.<sup>165, 166</sup> La razón, a partir de la evaluación de la capacidad diagnóstica para las pruebas de la función visual en esta tesis, es que no se encontraron estudios previos que evaluaran estas pruebas en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

## 1.7. El espesor retiniano

El espesor de la retina se mide de forma no invasiva in vivo a través de la adquisición de imágenes de secciones transversales de los tejidos de la retina utilizando la tomografía de coherencia óptica (OCT).<sup>167</sup> La OCT utiliza una “interferometría de baja coherencia”<sup>167, 168</sup> (cerca de la luz infrarroja de baja coherencia<sup>169</sup>) en la que hay una interferencia entre la luz retrodispersada por los tejidos. (debido al cambio en el índice de refracción) y la luz reflejada por un espejo de referencia.<sup>167, 170</sup>

Existen dos tipos principales de OCT; el dominio temporal (TD-OCT) y el dominio espectral que fue desarrollado después (SD-OCT). El mecanismo del TD-OCT es la diferencia en el retraso del tiempo de la luz reflejada desde capas de la retina en relación con su profundidad dentro de la retina.<sup>169, 171</sup>

El dominio espectral (o dominio Fourier) OCT (SD-OCT) es la nueva tecnología del OCT utiliza una ecuación matemática para la transformación de Fourier “espectro óptico del interferómetro de baja coherencia” que no necesita el movimiento del “espejo de referencia” y por lo tanto, se aumenta la velocidad de exploración, la resolución y, la calidad de la imagen.<sup>168</sup> El mecanismo de la SD-OCT es que el fotodetector utilizado en el TD-OCT está sustituido por un espectrómetro que analiza el espectro completo de las señales de interferencia a la vez cuando “los dos rayos de referencia y del reflejado se unen en un mismo camino”.<sup>169</sup> Por lo tanto, la señal de la SD-OCT es una función de las “diferentes longitudes de onda” y no es como retrasos en función del tiempo de eco. Un tercer tipo es la OCT de fuente de barrido (SS-OCT) en la que “se miden las interferencias de diferentes longitudes de onda con el tiempo”.<sup>169</sup> El SS-OCT sigue el mismo mecanismo del TD-OCT, en el que utiliza un fotodetector, mientras que el SD-OCT utiliza una combinación de un espectrómetro y una cámara CCD (cámara que está incorporada en el instrumento).<sup>169</sup>



La imagen adquirida de las capas de la retina se define por el número de los A-scan (A-exploraciones) por B-scan. Los A-scan son la luz retrodispersada de los tejidos y se evaluó en los OCT por el número de A-exploraciones por segundo. El B-Scan es los sitios bidimensionales de reflexión que son las exploraciones horizontales,<sup>167, 169</sup> y cuanto mayor sea el A-scan, mejor será la imagen escaneada.<sup>167, 169</sup>

En esta tesis se utilizó un modelo de alta definición SD-OCT (HD-OCT): el Cirrus 4000-HD-OCT. Por ejemplo, el protocolo de exploración del cubo macular de 6 mm (mácula 512x128) significa que hay 128 exploraciones horizontales con cada línea compuesto de 512 A-scan.<sup>172</sup>

La calidad de escaneado se mide objetivamente por la fuerza de la señal de la luz retrodispersada por las estructuras oculares (calculado como la relación señal/ruido). El Cirrus utiliza una escala de intensidad de la señal de 0 a 10. Una medición fiable de exploración debe tener una intensidad de señal de  $\geq 6$  (de acuerdo con las recomendaciones del fabricante).<sup>172</sup>

La importancia de la evaluación del espesor retiniano es para controlar la progresión de una enfermedad o monitorizar cambios en el espesor de la retina antes y después del tratamiento para una variedad de enfermedades de la retina. Por ejemplo, en la diabetes se evaluó el espesor de la retina en los pacientes con retinopatía,<sup>173</sup> con edema macular,<sup>174-176</sup> y antes y después de un tratamiento.<sup>177</sup>

## **2. Hipótesis y Objetivos**

### **2.1. Razón fundamental del estudio**

El defecto neurosensorial retiniano precede el defecto vascular que afecta a la función visual en la diabetes. Los estudios electrofisiológicos mostraron una disfunción visual antes la aparición de la retinopatía en la diabetes tipo 2. En general, a pesar de los esfuerzos que se han hecho para identificar los cambios visuales y en el espesor de la retina en los diabéticos sin retinopatía, hay una escasez de información sobre la función visual mesópica y su capacidad de diagnóstico, y el espesor de la retina y su correlación con la AV y SC, en diabéticos tipo 2 sin retinopatía y con un nivel de glucosa bien controlado y una buena AV estándar.

En cuanto a la función visual, en el momento de escribir esta tesis se ha encontrado muy poca información sobre la función visual mesópica de la AV de alto y bajo contraste y la SC de frecuencias espaciales bajas ( $< 3$  cpd), y no se encontró ningún estudio que midiera el tamaño del disco del halo en diabéticos tipo 2 sin retinopatía. En cuanto al campo visual, se encontró una inconsistencia en los estudios del campo visual en los diabéticos y en concreto en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Tampoco, la capacidad diagnóstica de la función visual mesópica ha sido evaluada en pacientes diabéticos tipo 2 sin retinopatía, específicamente las pruebas de función visual utilizadas en el presente estudio.

Respecto al espesor retiniano, también hay una inconsistencia de los resultados sobre el espesor de la retina en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía con el nivel de glucosa bien controlado y una buena AV estándar. Por último, hay muy poca información sobre el espesor de la retina y su correlación con la AV y SC en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

## 2.2. Preguntas de investigacion de la presente tesis

Las preguntas que se pretende responder en la presente tesis son:

- 1) ¿ hay algún deterioro visual que los diabéticos tipo 2 sin retinopatía muestran cuando se midió la función visual en condiciones de iluminación bajas?, si es así, entonces, ¿hasta qué punto se afectan las funciones visuales, o se afectan todas las funciones por igual o no?.
- 2) ¿ Cómo es la validez de la capacidad diagnóstica de las funciones visuales mesópicas?.
- 3) ¿Hay algún cambio en el espesor retiniano en las etapas tempranas de la diabetes de tipo 2 sin retinopatía, y cómo se correlaciona con la función visual de la AV y SC ?.

## 2.3. Hipótesis

La hipótesis de esta tesis en general tendrá una de los dos situaciones. La primera, es aceptar estadísticamente (o no rechazar) la hipótesis nula ( $H_0$ ) [cuando no hay diferencia entre los dos grupos comparados, de una variable medida]. Esto significa que la diferencia no alcanzó significación estadística. La segunda situación es rechazar  $H_0$  [cuando hay una diferencia entre los dos grupos comparados, de una variable medida]. En este caso la diferencia alcanza significación estadística. Por lo tanto se pueden formular la hipótesis nula y la hipótesis alternativa de la siguiente manera:

**$H_0$ :** No hay ninguna diferencia entre los dos grupos comparados de una variable medida.

**$H_1$ :** Hay una diferencia entre los dos grupos comparados de una variable medida.

Se plantea la hipótesis de que: 1) habrá una diferencia en la función visual mesópica entre los diabéticos tipo 2 sin retinopatía y sujetos sanos, 2) La función visual mesópica tendrá una buena capacidad de diagnóstico, y por último, 3) el espesor de la retina se reducirá en diabéticos tipo 2 sin retinopatía en comparación con los sujetos sanos, y habrá una correlación entre el espesor retiniano y las funciones visuales de la AV y SC.

## **2.4. Objetivos**

Los objetivos principales de esta tesis son:

- 1) Determinar los cambios de las funciones visuales mesópicas en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.
- 2) Evaluar la capacidad diagnóstica de las mediciones de la función visual para diferenciar entre los diabéticos sin retinopatía y sujetos sanos con el objetivo de detectar cambios visuales tempranos antes de la aparición de la retinopatía.
- 3) Evaluar los parámetros del espesor retiniano y su correlación con la AV y SC en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

### **3. Métodos Generales**

En esta sección se dará una descripción general de los métodos de esta tesis. Luego, en cada capítulo habrá una sección para describir el número de sujetos que se han evaluados. Esto es debido a la eliminación de los valores atípicos significativos (significant outliers) para cada prueba en el estudio.

#### **3.1. Información general sobre el estudio (tipo, duración de la recolección de datos y la ubicación)**

El presente estudio fue un estudio transversal. La duración de la recolección de datos fue desde octubre de 2014 hasta mayo de 2015. Todas las fases de las pruebas se llevaron a cabo en la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad Complutense de Madrid. Se llevó a cabo una parte de los procedimientos de la función visual en la Clínica Universitaria de Optometría en la Facultad, mientras que los procedimientos de las medidas psicofísicas visuales se llevaron a cabo en el laboratorio de investigación de Visión Aplicada en la Facultad. Se le dio a cada sujeto la opción de hacer todas las pruebas en dos sesiones separadas uno o dos días o hacer todas las pruebas en un día. La mayoría expresaron sus intereses en tener todas las medidas en una sesión en un día.

### 3.2. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital universitario clínico San Carlos en Madrid (Anexo I). Todos los procedimientos usados están adheridos a los principios éticos de la declaración de Helsinki para los sujetos humanos. Todos los sujetos participaron voluntariamente en el estudio después de una explicación completa de los procedimientos del estudio para cada sujeto y de darles un folleto adicional sobre el estudio antes de dar su consentimiento firmado para participar. Se dio a los sujetos la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento.

### 3.3. Sujetos

Un total de ochenta y siete sujetos fueron reclutados. De éstos, trece fueron excluidos debido a una disminución de AV menor de 1,0 (decimal), presencia de glaucoma, y/o ausencia de retinopatía. La figura 3.1 muestra los sujetos incluidos y excluidos en el estudio.

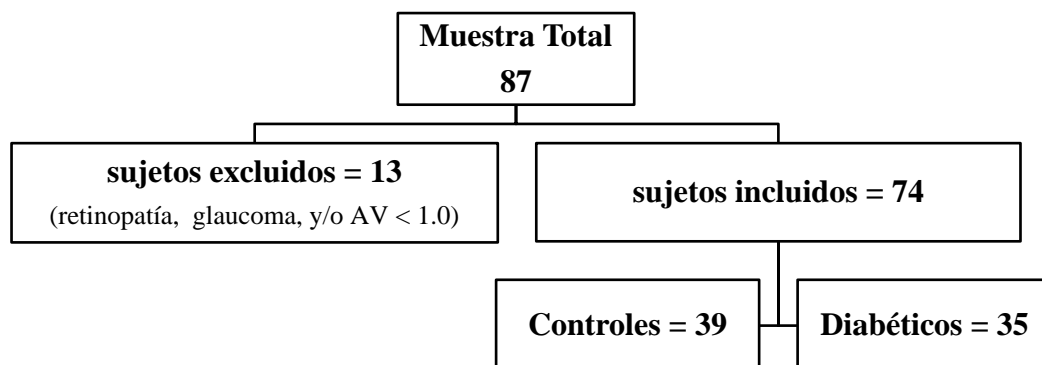


Figura 3.1: Diagrama de flujo del número de sujetos.

### 3.4. Procedimiento del reclutamiento

Los controles fueron reclutados entre el personal de la universidad y las clases de mayores de la universidad de Complutense. El estudio fue anunciado en la página de web del grupo de investigación de la visión aplicada y anunciado también en un cartel que fue publicado en la facultad de Óptica y Optometría en el pasillo de las aulas donde se dan las clases a los mayores.

La investigadora y la directora pasaron por las clases antes de comenzar y explicaron el estudio. Si algunos de los mayores expresaban interés en participar en el estudio, se les pidió su nombre y el número de teléfono y la mejor hora para ser contactados.

Los diabéticos fueron reclutados por un endocrinólogo y derivados desde la unidad de diabetes del Servicio de Prevención y Promoción de la Salud, Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid. También se obtuvo el nombre y el número de teléfono para ser contactado.

Todos los pacientes (sanos y diabéticos) fueron contactados por teléfono y se les preguntó sobre la historia médica y la historia ocular antes de venir para asegurar que todos los criterios de inclusión se cumpliera antes de venir a la clínica (Tabla 3.1).

Por supuesto, cuando el paciente fue llamado por teléfono, la investigadora de esta tesis se presentó (nombre, el título del estudiante [que ella es una estudiante de doctorado], y el motivo de la llamada). La investigadora explicó el motivo del estudio, las pruebas que va a realizar y contestó de todas las preguntas o dudas del paciente. Después de la explicación, la investigadora preguntó otra vez al paciente si quería participar en el estudio. Cuando el paciente expresaba su interés, la investigadora solicitaba una cita y preguntaba al paciente a qué día puede venir y la hora (mañana o tarde).

**Tabla 3.1: Cuestionario del paciente por el teléfono.**

Las cuestiones		Criterio de inclusión en el estudio
¿Tiene diabetes?	¿Cuántos años tiene?	entre 45-65 años
	No	No tiene diabetes
	Sí → ¿Qué tipo de diabetes?	Tipo 2 (sin retinopatía)
	¿Hace cuantos años que tiene diabetes?	entre 4-20 años
¿Puede ver de lejos con sus gafas, por ejemplo conduciendo, en el cine, el número del autobús?		AV $\geq$ 0,8
¿Tiene problemas oculares o enfermedades sistémicas?		No

### **3.5. Los criterios de inclusión**

#### **3.5.1. Los criterios de inclusión generales para los dos grupos**

Los criterios generales de inclusión fueron una agudeza visual corregida (AVMC) de 20/20 (o 6/6) o mejor ( $\geq 1,0$  decimal), un equivalente esférico de la corrección refractiva (ESRx) de  $\leq \pm 6,00$  dioptrías,<sup>178-182</sup> ausencia de glaucoma u otra patología ocular, medios oculares transparentes y no uso de medicamentos oculares.

#### **3.5.2. Los criterios de inclusión adicionales por el grupo de diabéticos**

Los criterios de inclusión de los diabéticos incluyeron también una retina sin retinopatía, una duración de la diabetes entre 4 y 20 años y un nivel de glucosa bien controlado (con dieta y/o hipoglucemiantes orales y un nivel de glucosa  $< 200$  mg/dL [ $11.1$  mmol/L]<sup>183</sup>). Esto fue determinado por la medición del nivel de glucosa con un glucómetro (Accu-check Aviva, Roche, España) antes de empezar con las medidas de la función visual.

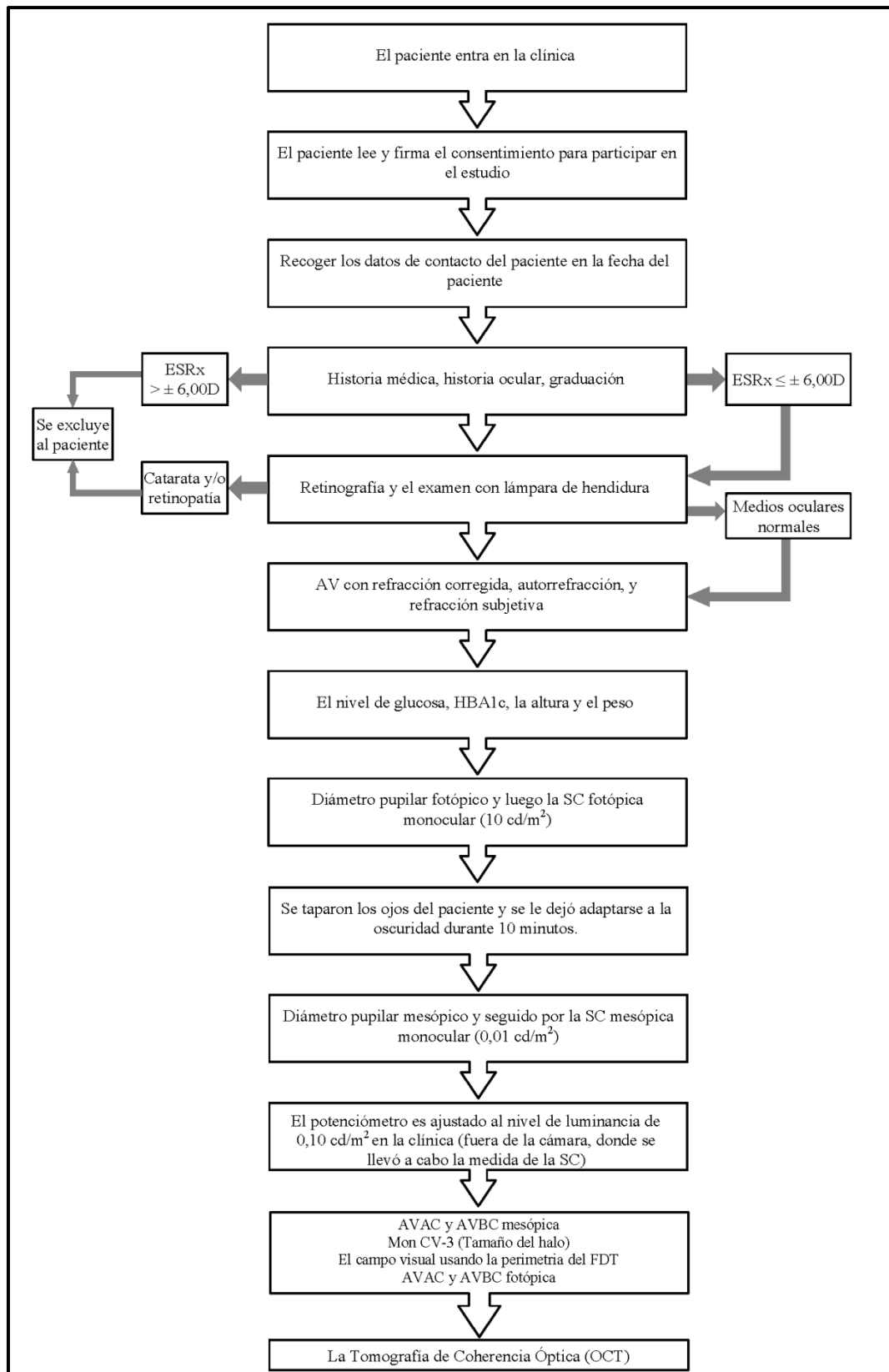


### 3.6. Fases de las pruebas

Hubo dos fases de pruebas para cada sujeto; una fase inicial en la clínica y después la fase de pruebas de la función visual. La fase inicial incluye la recogida de la historia médica y la historia ocular, además de autorrefracción, la graduación (si el paciente tenía), AV lejana (6m) con la corrección refractiva usando la carta estándar de Snellen; examen con lámpara de hendidura y Retinografía sin el uso de un midriático. Luego, la segunda fase comienza con la medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) utilizando el test Bayer A1CNow+ (Novalab Ibérica, S.A.L., España).<sup>184</sup> Además, se apuntó la duración de diabetes, el peso y la altura, y luego se calculó el índice de masa corporal (IMC) (Ecuación 3.1). Se midió, en cada sujeto, sólo un ojo con la mejor AV corregida. Normalmente se eligió el ojo derecho, y si la AV no fue corregida a 0,1 o mejor en el ojo derecho, entonces se eligió el ojo izquierdo. Todos los procedimientos del estudio se han medido sin dilatación pupilar. La SC fotópica fue medida primero y luego la SC mesópica. La SC mesópica fue medida después de dejar al paciente adaptarse a la oscuridad durante diez minutos. Luego, se llevaron a cabo las medidas de AV mesópica de alto y bajo contraste, el tamaño del disco del halo, la prueba del campo visual usando la perimetría FDT y finalmente la AV fotópica. Además de las pruebas de función visual, se midió el diámetro pupilar, usando el Pupilómetro de Colvard (Oasis Medical, Inc.)<sup>185</sup> en condiciones fotópicas y mesópicas. La figura 3.2 es un diagrama de flujo que describe cómo fue la secuencia de las pruebas del estudio.

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{[\text{altura(m)}]^2}$$

**Ecuación 3.1: Ecuación del índice de masa corporal (IMC).**



**Figura 3.2: Diagrama de flujo de la secuencia de las pruebas.**

### 3.7. Diferencia inter-ocular

Como se ha explicado en sección 3.6 que se eligió el ojo derecho en cada sujeto, y si la AV no fue corregida a 0,1 o mejor, se eligió el ojo izquierdo. Por lo tanto, hubo más ojos derechos (examinados) que ojos izquierdos.

Para asegurar que no había ninguna diferencia en los ojos derechos e izquierdos examinados en el estudio, se llevó a cabo una comparación entre el grupo control y el grupo de diabéticos (para toda la muestra) cuando se eligió el ojo derecho o el ojo izquierdo para hacer las medidas de la función visual.

Se muestra en la tabla 3.2 la diferencia inter-ocular del ojo examinado. Los resultados muestran que no hubo diferencias entre los controles y los diabéticos en relación con el ojo examinado, ya sea el ojo derecho o el izquierdo.

**Tabla 3.2: La diferencia inter-ocular del ojo examinado en la muestra total.**

Ojo examinado	Control	Diabético	Total	Prueba de chi-cuadrado (p-valor)
Ojo derecho	34	26	60	2.0 (0,16)
Ojo izquierdo	5	9	14	
Total	39	35	74	

### 3.8. Análisis de datos

#### 3.8.1. Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra para el presente estudio mediante la realización de un estudio piloto al inicio del proyecto doctoral. El número de sujetos en el estudio piloto realizado fue de 10 controles y 10 diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Se estableció alfa ( $\alpha$ ) en 0,05 y la potencia ( $1-\beta$ , [ $\beta = 0,2$ ]) en 0,80, y se compararon las medias mediante la prueba T de Student para muestras independientes (porque la prueba de homogeneidad de varianza no mostró diferencias significativas en las varianzas de los dos grupos en cada variable probado). La tabla 3.3 muestra el tamaño de muestra calculado para cada variable medida.

**Tabla 3.3: El tamaño muestral para cada variable medida, calculado por un estudio piloto.**

Variable	Media $\pm$ DE		Diferencia media	Tamaño muestral calculado
	Controles (n=10)	Diabéticos (n=10)		
Agudeza visual (logMAR)	-0,05 $\pm$ 0,08	0,03 $\pm$ 0,07	-0,08	15
Sensibilidad al contraste (dB)	16,50 $\pm$ 4,10	13,30 $\pm$ 4,3	3,20	28
FDT (dB)	DM	-0,910 $\pm$ 1,9	-2,95 $\pm$ 2,00	15
	DEP	3,22 $\pm$ 0,62	3,99 $\pm$ 0,43	12
Tamaño del disco del halo (log arcmin)	1,89 $\pm$ 0,10	2,01 $\pm$ 0,18	-0,12	24
Subcampos maculares ( $\mu$ m)	276,9 $\pm$ 22,72	254,43 $\pm$ 24,95	22,4	19
$\alpha = 0,05$ ; $\beta = 0,2$ ; $1-\beta = 0,80$ para todos las variables				

#### 3.8.2. Tamaño muestral actual

**Tabla 3.4: El tamaño muestral de los sujetos medidos en el presente estudio.**

Variable	Controles	Diabéticos
Agudeza visual (logMAR)	34	28
Sensibilidad al contraste (dB)	34	30
FDT (dB)	29	17
Tamaño del disco del halo (log arcmin)	37	30
Subcampos maculares ( $\mu$ m)	29	28
Total	39	35

### **3.8.3. Gestión de los datos**

Los datos del estudio sin procesar fueron introducidos primero en una hoja de cálculo de Excel. Siguiendo las normas de protección de los datos de la universidad para las investigaciones relacionadas con pacientes, cada sujeto fue asignado a una letra y un número (por el presente estudio se usó la letra “D” y el número; ej: D012, D013,...etc.) con el fin de tener unos datos codificados, esto es para mantener la confidencialidad de los datos personales y el anonimato de los participantes en el estudio.

### **3.8.4. Los software estadísticos utilizados**

Se utilizaron el software estadístico SPSS versión 22 para Windows (SPSS Inc., IBM, Somers, NY) y el software de Statgraphics Centurion versión 17.1.08 (Statpoint Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, EE.UU), para realizar el análisis de datos. Se utilizó también el software de SigmaPlot 11 software (Systat Software, Inc., Chicago, IL) para realizar los gráficos.

### **3.8.5. Estadística descriptiva**

Se calculó la media  $\pm$  desviación estándar (DE) para comparar entre el grupo de control y de los diabéticos. El máximo y el mínimo fueron incluidos en las tablas de variables medidas, se incluyó la mediana cuando se usaron los métodos no paramétricos y se utilizó un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

### **3.8.6. La normalidad de la distribución**

Se usó la prueba de Shapiro-Wilks para evaluar la normalidad de la distribución de las variables. Se determinó que una variable tiene una distribución normal cuando el valor de la prueba de Shapiro-Wilks no fue significativo ( $p < 0,05$ ), y se mostró al contrario (que  $p > 0,05$ ) cuando una variable no tiene una distribución normal.

### **3.8.7. La evaluación de la capacidad diagnóstica de las funciones visuales**

Para evaluar la capacidad diagnóstica de la AV fotópica y mesópica, el tamaño del disco del halo y la perimetría FDT para distinguir entre los sujetos sanos y los diabéticos tipo 2 sin retinopatía, se evaluó el área bajo la curva (ABC) de una curva Característica Operativa del Receptor (ROC). Un valor del ABC que está más cerca de 1 (o 1) indica una buena capacidad discriminativa y un valor del ABC de 0,5 (o menos) indica una discapacidad discriminativa.<sup>165, 166</sup>

#### **4. La agudeza visual fotópica y mesópica de alto y bajo contraste y su capacidad diagnóstica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía**

##### **4.1. Resumen**

###### **Objetivo**

Evaluar la AV fotópica y mesópica de alto (AVAC) y bajo (AVBC) contraste y su capacidad diagnóstica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

###### **Métodos**

Se reclutó un total de 34 controles y 28 diabéticos tipo 2 sin retinopatía y se evaluó la AV lejana utilizando la carta de Bailey-Lovie de alto (96%) y bajo (10%) contraste. Se midió la AV en condiciones de iluminación fotópica ( $85 \text{ cd/m}^2$ ) y mesópica ( $0,10 \text{ cd/m}^2$ ). La capacidad diagnóstica de la AVAC y AVBC fotópica y mesópica fue evaluada por el área bajo la curva (ABC) de una curva Característica Operativa del Receptor (ROC).

###### **Resultados**

Las medias de AVAC y AVBC fotópica y mesópica fueron significativamente peores en los diabéticos que en los controles ( $\text{media}_{\text{diferencia}} \pm \text{EE}_{\text{diferencia}}$ ) (fotópica: AVAC:  $-0,06 \pm 0,02$ , AVBC:  $-0,07 \pm 0,02$ ; mesópica: AVAC:  $-0,07 \pm 0,02$ , AVBC:  $-0,06 \pm 0,03$ ). El ABC de las cuatro medidas de la AV fue estadísticamente significativa (fotópica: AVAC: 0,74, AVBC: 0,72; mesópica: AVAC: 0,71, AVBC: 0,66).

###### **Conclusión**

Los diabéticos tipo 2 sin retinopatía muestran una disminución temprana de AV fotópica y mesópica de alto y bajo contraste. La AVAC y AVBC fotópica y mesópica tiene una buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre los sujetos sanos y sujetos diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

## 4.2. Introducción

El criterio de evaluación de la visión en la clínica es la medida de AVAC de lejos en condiciones de iluminación fotópicas. A pesar de que ha sido el “gold estándar” para evaluar la visión, puede que no sea informativo del estado visual del ojo para los sujetos con algunas enfermedades como la diabetes. La detección temprana del estado visual del ojo, por tanto, es vital para evitar el deterioro o la pérdida de visión.

La prueba de AV con letras de bajo contraste ha demostrado ser sensible detectar cambios visuales en el glaucoma, la hipertensión ocular, la enfermedad de Parkinson y la retinopatía diabética temprana a pesar de la buena AVAC.<sup>117</sup> Además, se encontró que la AV con letras de bajo contraste (AVBC) (usando la nueva carta de ETDRS) es sensible para detectar y seguir los cambios tempranos en la retina de los diabéticos con o sin retinopatía.<sup>118</sup> En los ojos sanos, se encontró que la medida de la AV en condiciones de iluminación bajas, como mesópica y con disminución del contraste de las letras, hace de la calidad de la imagen retiniana un buen predictor de la AV logMAR.<sup>97</sup> La evaluación de AVBC en condiciones de iluminación mesópicas han demostrado ser una prueba visual que es clínicamente rápida, repetible y sensible en sujetos sanos<sup>97, 186, 187</sup> y sujetos con degeneración macular asociada con la edad.<sup>101</sup> En los diabéticos tipo 2 sin retinopatía, hay pocos estudios que hayan medido la AVAC fotópica<sup>188, 189</sup> y la AVBC fotópica.<sup>179</sup> Se encontró sólo un estudio<sup>179</sup> que puso a prueba la AVBC a una distancia cercana en los diabéticos sin retinopatía. No hay información sobre la AVAC y AVBC medidas en condiciones de iluminación mesópicas en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. El objetivo de este estudio es evaluar la AVAC y AVBC medidas en condiciones de iluminación fotópicas y mesópicas en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía con el nivel de glucosa bien controlada y una buena AV estándar.



### **4.3. Métodos**

#### **4.3.1. Sujetos**

Un total de sesenta y dos sujetos fueron reclutados: treinta y cuatro controles normales (17 hombres y 17 mujeres) y veintiocho diabéticos tipo 2 sin retinopatía (15 hombres y 13 mujeres).

#### **4.3.2. Procedimiento de selección y criterios de inclusión**

El proceso de selección y los criterios de inclusión están descritos en las secciones 3.4 y 3.5.

#### **4.3.3. Agudeza Visual**

##### **4.3.3.1. Descripción de la Carta de AV y los niveles de iluminación**

Se midió la AV lejana (4m) monocular con la mejor corrección refractiva, utilizando las cartas de Bailey-Lovie logMAR de alto (96%) y bajo contraste (10%). La carta de AV de Bailey-Lovie está diseñada con una progresión de logMAR y cada línea de la carta tiene cinco letras.<sup>107</sup> La AV lejana fue medida en dos niveles de iluminación: fotópica (85 cd / m<sup>2</sup>) y mesópica (0,10 cd / m<sup>2</sup>). Los niveles de iluminación se siguieron igual que en estudios previos que pusieron a prueba la repetibilidad de AV mesópica en sujetos sanos<sup>186</sup> y en sujetos con degeneración macular asociada con la edad.<sup>101</sup>

#### **4.3.3.2. Procedimiento de la prueba**

Para asegurar una medición precisa del umbral, se alentó a los sujetos a adivinar la letra, incluso si no estaban seguros, aunque la prueba se detuvo cuando cometieron cuatro errores en una fila.<sup>109, 110</sup> Un valor de 0,02 en unidades logarítmicas fue asignado a cada letra leída correctamente.<sup>109</sup> Por lo tanto, la puntuación fue escrita letra por letra.<sup>107, 109, 110</sup> Un aumento de 0,1 en unidades logarítmicas corresponde a una pérdida de una línea de letras (fila).<sup>110</sup> La AV mesópica fue medida primero y luego la AV fotópica y siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente.<sup>101, 186</sup> Se permitió diez minutos de adaptación a la oscuridad antes de medir la AV mesópica y se midió el nivel de iluminación con un fotómetro (MAVO-SPOT 2 USB light meter, Gossen Lighting Control, Nuremberg, Germany) para ambos protocolos de AV (fotópica y mesópica).

#### **4.4. Análisis de datos**

Se utilizó la media  $\pm$  desviación estándar (DE) de la AV logMAR fotópica y mesópica de alto y bajo contraste para comparar entre el grupo control y de diabéticos y se incluyeron también el mínimo y el máximo de la AV en las tablas de las variables analizadas. Se aplicó un modelo mixto ANOVA para descartar los efectos principales e interacciones significativas entre los controles y los diabéticos en AV fotópica y mesópica de alto y bajo contraste. (Iluminación [fotópica y mesópica] X Contraste [alto y bajo] X el grupo X [controles y diabéticos]). Se utilizó la prueba T de student para muestras independientes para calcular diferencia de la media cuando los efectos principales y/o interacciones fueron significativos. Se evaluó la capacidad diagnóstica por el cálculo del área bajo la curva (ABC) de una Característica Operativa del Receptor (ROC). El nivel de significación utilizado fue de  $p < 0,05$ .

Se utilizaron el software estadístico SPSS versión 22 para Windows (SPSS Inc., IBM, Somers, NY) y el software de Statgraphics Centurion versión 17.1.08 (Statpoint Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, EE.UU), para realizar el análisis de datos. Se utilizó también el software de SigmaPlot 11 software (Systat Software, Inc., Chicago, IL) para realizar los gráficos.

## 4.5. Resultados

### 4.5.1. Datos demográficos de la muestra de sujetos

La tabla 4.1 muestra las características generales para el grupo de control y los diabéticos. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la edad, el género, la AVMC y el ESRx. La HbA1c fue mayor en el grupo de diabéticos que en los controles (HbA1c: prueba U de Mann-Whitney = 65,5;  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 4.1: Datos demográficos de la muestra de sujetos.**

	Media $\pm$ DE (min., max.)		p-valor
	Controles (n=34)	Diabéticos (n=28)	
Género (h / m)	17 / 17	15 / 13	0,78 <sup>†</sup>
Edad (años)	60,8 $\pm$ 5,0 (50, 70)	63,1 $\pm$ 6,1 (47, 71)	0,10 <sup>‡</sup>
AVMC (decimal)	1,16 $\pm$ 0,17 (1,00, 1,50) mediana = 1,2	1,08 $\pm$ 0,10 (1,00, 1,20) mediana = 1,0	0,06 <sup>§</sup>
ESRx (dioptrías)	-0,23 $\pm$ 1,85 (-4,50, +3,00)	-0,15 $\pm$ 2,22 (-4,63, +4,75)	0,88 <sup>‡</sup>
Duración de la diabetes (años)	---	8,1 $\pm$ 4,5 (4, 20)	---
HbA1c (%)	5,7 $\pm$ 0,43 (5,0, 6,7) mediana = 5,7	6,9 $\pm$ 0,73 (5,9, 8,8) mediana = 6,7	< 0,0001 <sup>§</sup>
IMC [Kg/(m) <sup>2</sup> ]	27,06 $\pm$ 3,0 (22, 37)	28,8 $\pm$ 4,3 (19, 39)	0,07 <sup>‡</sup>

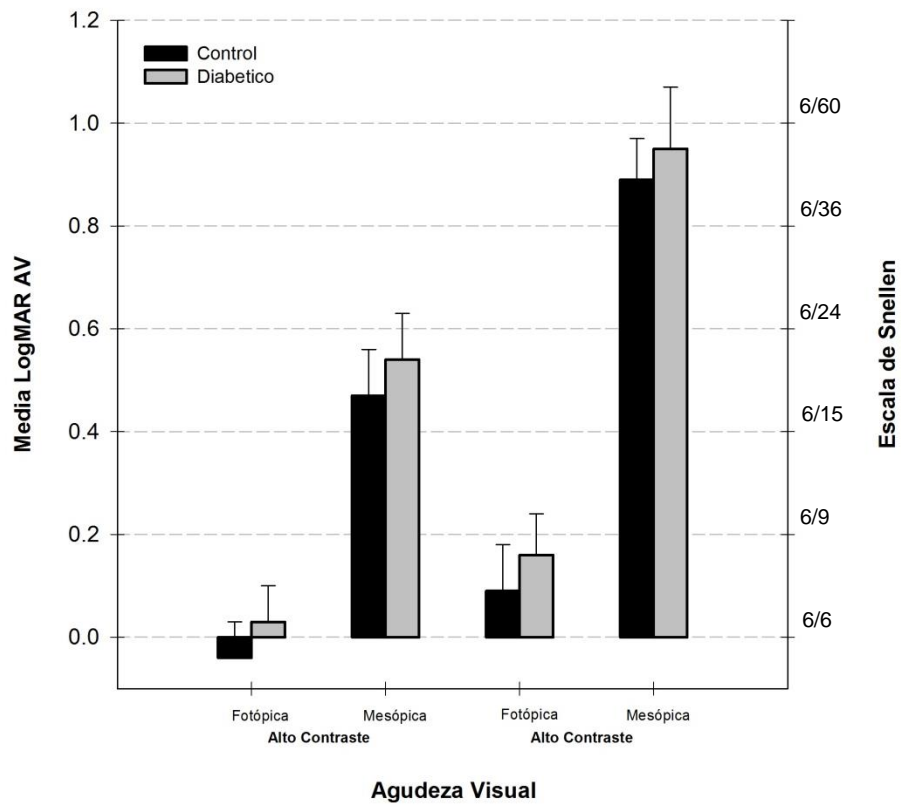
†: Prueba de chi-cuadrado de Pearson; ‡: prueba T de student para muestras independientes; §: Prueba U de Mann-Whitney.

#### 4.5.2. La media de la AV logMAR de alto y bajo contraste en condiciones fotópicas y mesópicas

Las medias de la AV logMAR de alto y bajo contraste en condiciones fotópicas y mesópicas fueron peores en el grupo de diabéticos que en el grupo de control. Los análisis del modelo mixto de ANOVA mostraron dos efectos principales significativos de iluminación ( $F_{(1,62)} = 3319,6$ ,  $p < 0,0001$ ) y del contraste ( $F_{(1,60)} = 1803,4$ ,  $p < 0,0001$ ). Se encontraron interacciones significativas entre la iluminación y el contraste ( $F_{(1,60)} = 331,5$ ,  $p < 0,0001$ ). No se encontraron otras interacciones. El grupo diabético mostró una disminución significativa en la media de la AVAC y AVBC fotópica y mesópica en comparación con los controles (Tabla 4.2) ( $\text{media}_{\text{diferencia}} \pm \text{EE}_{\text{diferencia}}$ ) (fotópica: AVAC:  $-0,06 \pm 0,02$ , AVBC:  $-0,07 \pm 0,02$ ; mesópica: AVAC:  $-0,07 \pm 0,02$ , AVBC:  $-0,06 \pm 0,03$ ).

**Tabla 4.2: La media de la AVAC y AVBC fotópicas y mesópicas en los dos grupos.**

Condiciones de iluminación	Agudeza Visual	Media $\pm$ DE (min, max)		Media <sub>dif.</sub> $\pm$ EE <sub>dif.</sub>	IC <sub>dif.</sub> 95%		t <sub>(gl = 60)</sub>	p-valor
		Controles	Diabéticos		Inferior	Superior		
Fotópica	AVAC	$-0,04 \pm 0,07$ (-0,20, 0,14)	$0,03 \pm 0,07$ (-0,10, 0,14)	$-0,06 \pm 0,02$	-0,09	-0,03	-3,51	0,001
	AVBC	$0,09 \pm 0,09$ (-0,10, 0,30)	$0,16 \pm 0,08$ (0,04, 0,34)	$-0,07 \pm 0,02$	-0,11	-0,03	-3,28	0,002
Mesópica	AVAC	$0,47 \pm 0,09$ (0,22, 0,66)	$0,54 \pm 0,09$ (0,36, 0,76)	$-0,07 \pm 0,02$	-0,12	-0,02	-3,03	0,004
	AVBC	$0,89 \pm 0,08$ (0,70, 1,10)	$0,95 \pm 0,12$ (0,74, 1,30)	$-0,06 \pm 0,03$	-0,11	-0,011	-2,45	0,02
AVAC: Agudeza visual de alto contraste; AVBC: Agudeza visual de alto contraste; Media <sub>dif.</sub> $\pm$ EE <sub>dif.</sub> : diferencias de medias $\pm$ error estándar de la diferencia; IC <sub>dif.</sub> 95%: intervalo de confianza de 95% para la diferencia; gl: grados de libertad								



**Figura 4.1: La media de AVAC y AVBC en condiciones fotópicas y mesópicas.**  
 (El equivalente en la escala de Snellen fue tomado de Holladay et al.<sup>190, 191</sup>)

### 4.5.3. Interacciones entre la iluminación y el contraste de la AV

Para examinar las interacciones significativas entre la iluminación y el contraste de la AV (iluminación \* contraste), se dividió la muestra en dos grupos: los controles y los diabéticos, y se aplicó la prueba T de student para muestras relacionadas para investigar las diferencias significativas entre los niveles de iluminación fotópicas y mesópicas, y entre los niveles de contraste alto y bajo, para cada grupo por separado.

#### 4.5.3.1. Diferencia de la iluminación dentro al mismo grupo

Hubo diferencias significativas en la media de AV en condiciones fotópicas y mesópicas dentro del mismo grupo para ambos grupos (Tabla 4.3). La AV fotópica fue significativamente menor (mejor) que la AV mesópica para ambos grupos.

**Tabla 4.3: Diferencia en la AV en condiciones fotópicas y mesópicas en los dos grupos.**

Tabla 4.3. Diferencia en la AV en condiciones fotópicas y mesópicas en los dos grupos.								
Los pares de AV (fotópica - mesópica)			Media ± DE	Diferencias emparejadas	IC <sub>dif</sub> 95%.		t <sub>(gl)</sub>	p-valor
				Media ± DE	Inferior	Superior		
Control (n=34)	Par 1 (alto contraste)	Fotópica	-0,38 ± 0,07	-0,51 ± 0,08	-0,53	-0,48	-38,69 <sub>(33)</sub>	< 0,0001
		Mesópica	0,47 ± 0,09					
	Par 2 (bajo contraste)	Fotópica	0,09 ± 0,09	-0,80 ± 0,11	-0,84	-0,76	-43,37 <sub>(33)</sub>	< 0,0001
		Mesópica	0,89 ± 0,08					
Diabéticos (n=28)	Par 3 (alto contraste)	Fotópica	0,03 ± 0,07	-0,52 ± 0,11	-0,56	-0,47	-25,36 <sub>(27)</sub>	< 0,0001
		Mesópica	0,54 ± 0,09					
	Par 4 (bajo contraste)	Fotópica	0,16 ± 0,08	-0,79 ± 0,14	-0,85	-0,74	-30,39 <sub>(27)</sub>	< 0,0001
		Mesópica	0,95 ± 0,12					
AV: agudeza visual; Media <sub>dif.</sub> ±EE <sub>dif.</sub> : diferencias de medias ± error estándar de la diferencia; IC <sub>dif.</sub> 95%: intervalo de confianza de 95% para la diferencia; gl: grados de libertad.								

#### 4.5.3.2. Diferencia del contraste dentro al mismo grupo

Hubo diferencias significativas en la media de AV entre los dos niveles del contraste (alto y bajo contraste) en las condiciones fotópicas y mesópicas dentro del mismo grupo para ambos grupos (Tabla 4.4). La AV fotópica fue significativamente menor (mejor) que la AV mesópica para ambos grupos.

**Tabla 4.4: Diferencia en el contraste de la AV en condiciones fotópicas y mesópicas en los dos grupos.**

Tabla 4.4: Diferencia en el contraste de la AV en condiciones fotópicas y mesópicas en los dos grupos.								
Los pares de AV (alto contraste - bajo contraste)			Media ± DE	diferencias emparejadas	IC <sub>dif.</sub> 95%		t <sub>(gl)</sub>	p-valor
				Media ± DE	Inferior	Superior		
Control (n=34)	Par 1 (fotópica)	AVAC	-0,38 ± 0,07	-0,13 ± 0,05	-0,14	-0,11	-15,29 <sub>(33)</sub>	< 0,0001
		AVBC	0,09 ± 0,09					
	Par 2 (mesópica)	AVAC	0,47 ± 0,09	-0,42 ± 0,09	-0,45	-0,39	-26,20 <sub>(33)</sub>	< 0,0001
		AVBC	0,89 ± 0,08					
Diabético (n=28)	Par 3 (fotópica)	AVAC	0,03 ± 0,07	-0,13 ± 0,06	-0,16	-0,11	-12,19 <sub>(27)</sub>	< 0,0001
		AVBC	0,16 ± 0,08					
	Par 4 (mesópica)	AVAC	0,54 ± 0,09	-0,41 ± 0,11	-0,45	-0,37	-20,60 <sub>(27)</sub>	< 0,0001
		AVBC	0,95 ± 0,12					
AV: agudeza visual; AVAC: agudeza visual de alto contraste; AVBC: agudeza visual de bajo contraste; Media <sub>dif.</sub> ± EE <sub>dif.</sub> : diferencias de medias ± error estándar de la diferencia; IC <sub>dif.</sub> 95%: intervalo de confianza de 95% para la diferencia; gl: grados de libertad.								



#### 4.5.4. Diámetro pupilar

El diámetro pupilar se midió en condiciones fotópicas y mesópicas, y fue significativamente diferente dentro del mismo grupo (Tabla 4.5). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en el diámetro pupilar fotópico y mesópico entre el grupo de control y el grupo diabético (Tabla 4.6).

**Tabla 4.5: El diámetro pupilar en condiciones fotópicas y mesópicas en los dos grupos.**

		El diámetro pupilar (mm)	
		Media $\pm$ DE (min, max)	
		Controles	Diabéticos
Condiciones de iluminación	Fotópica	3,46 $\pm$ 0,64 (2, 5); mediana=3	3,36 $\pm$ 0,74 (2, 5); mediana=3
	Mesópica	5,34 $\pm$ 0,82 (4, 7); mediana=5	5,12 $\pm$ 1,03 (3, 7); mediana=5
El diámetro pupilar Fotópico - Mesópico del mismo grupo	prueba de los rangos con signo de Wilcoxon	5,15	5,10
	p-valor	< 0,0001	< 0,0001

**Tabla 4.6: La diferencia en el diámetro pupilar en condiciones fotópicas y mesópicas entre los dos grupos.**

Condiciones de iluminación	El diámetro pupilar (mm)		Prueba U de Mann-Whitney	p-valor
	Media ± DE (min, max)			
	Controles	Diabéticos		
Fotópica	3,46 ± 0,64 (2, 5) mediana=3	3,36 ± 0,74 (2, 5) mediana=3	445,5	0,60
Mesópica	5,34 ± 0,82 (4, 7) mediana=5	5,12 ± 1,03 (3, 7) mediana=5	454,5	0,80

#### 4.5.5. La capacidad diagnóstica de la AVAC y AVBC fotópica y mesópica

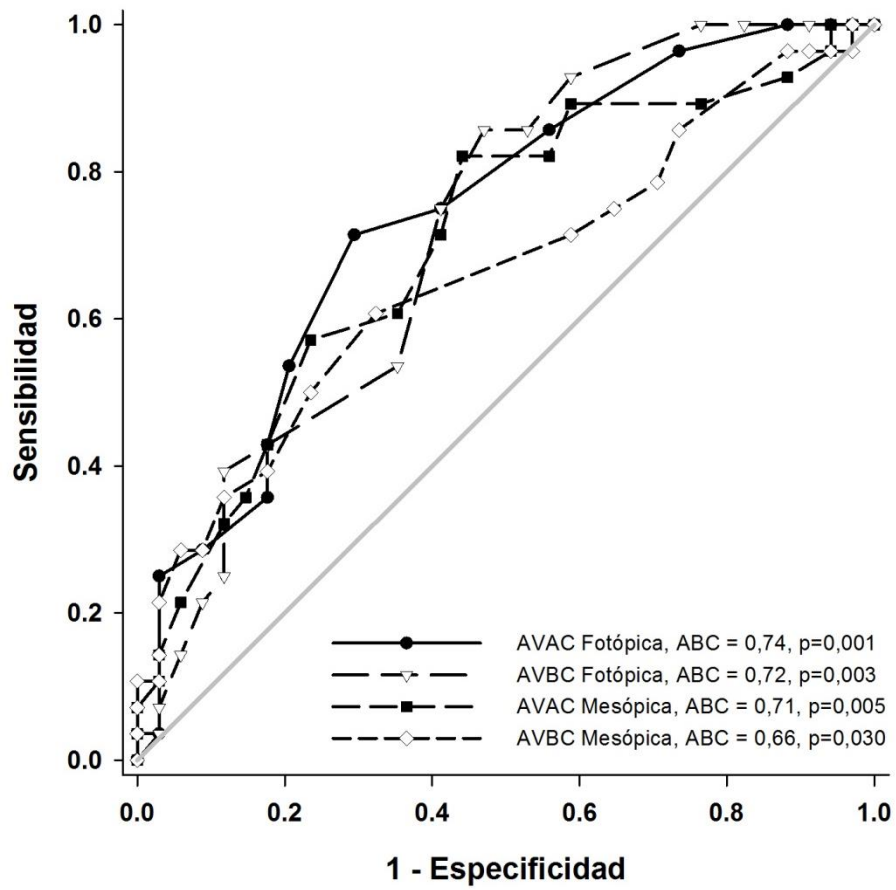
Se midió la capacidad diagnóstica de la AVAC y AVBC en condiciones de iluminación fotópica y mesópica mediante el cálculo del ABC de ROC. El ABC fue estadísticamente significativa para la AVAC y AVBC en condiciones fotópicas y mesópicas, respectivamente (0,74, 0,72, 0,71, 0,66) (Tabla 4.7) y los puntos de corte fueron  $> -0,02$ ,  $> 0,08$ ,  $> 0,46$  y  $> 0,9$  para AVAC fotópica, AVBC fotópica, AVAC mesópica, AVBC mesópica, respectivamente. Luego, se comparó las ABC de la AV fotópica y mesópica y no hubo diferencias significativas entre las ABC de las cuatro medidas de la AV (Tabla 4.7). Esto indica que todas las medidas de la AV tienen una buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre sujetos sanos y diabéticos tipo 2 sin retinopatía. La tabla 4.8 muestra la sensibilidad y especificidad y los puntos de corte de los cuatro medidas de la AV así como la representación gráfica de las áreas bajo la curva de las cuatro medidas de AV se muestre en la Figura 4.2.

**Tabla 4.7: Las ABC de ROC para la AV fotópica y mesópica.**

Condiciones del iluminación	Nivel del contraste de la AV	ABC (±EE)	IC 95%	P-valor	Diferencia entre las ABC's
Fotópica	AVAC	0,74 (±0,06)	0,62 - 0,86	0,001	P > 0,05
	AVBC	0,72 (±0,06)	0,59 - 0,85	0,003	
Mesópica	AVAC	0,65 (±0,07)	0,58 - 0,84	0,005	
	AVBC	0,65 (±0,07)	0,52 - 0,80	0,030	
ABC: área bajo la curva; AV: agudeza visual; AVAC: AV de alto contraste; AVBC: AV de bajo contraste; IC 95%: intervalo de confianza de 95%					

**Tabla 4.8: Los puntos de corte, sensibilidad y especificidad de la AV fotópica y mesópica.**

Condiciones del iluminación	Nivel del contraste de la AV	Punto de corte (logMAR)	Sensibilidad% (IC 95%)	Especificidad% (IC 95%)
Fotópica	AVAC	$> -0,01$	71,4 (51,3-86,7)	70,6 (52,5-84,9)
	AVBC	$> 0,09$	85,7 (67,3-95,9)	52,9 (35,1-70,2)
Mesópica	AVAC	$> 0,47$	82,1 (63,1-93,9)	55,8 (40,7-75,3)
	AVBC	$> 0,91$	60,7 (40,6-78,5)	67,6 (49,5-82,6)
AV: agudeza visual; AVAC: AV de alto contraste; AVBC: AV de bajo contraste; IC 95%: intervalo de confianza de 95%				



**Figura 4.2:** Las curvas ROC para AVAC y AVBC en condiciones fotópicas y mesópicas.

(AVAC: Agudeza visual de alto contraste; AVBC: Agudeza visual de bajo contraste; ABC: área bajo la curva).

## **4.6. Discusión**

### **4.6.1. La diferencia en la AV entre el grupo control y el grupo diabético**

Los hallazgos del presente estudio mostraron una disminución significativa en la media de AVAC y AVBC en condiciones fotópica y mesópica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía con el nivel de glucosa bien controlado y buena AV estándar. Un estudio previo encontró que la media de AV logMAR fotópica de alto contraste fue significativamente peor en el grupo de diabéticos en comparación con los normales.<sup>189</sup> Cuando se hizo la comparación entre los controles y los subgrupos con respecto al nivel de la retinopatía (no, leve, retinopatía grave), no se encontraron diferencias significativas debido a la variabilidad en la muestra del subgrupo de diabéticos que se han probado.<sup>189</sup> Podría ser también debido al pequeño número de sujetos diabéticos sin retinopatía (siete sujetos) en comparación con el presente estudio. Misra et al.<sup>188</sup> encontraron una disminución en la media de AV logMAR fotópica de alto contraste en diabéticos tipo 2 sin retinopatía que fue significativamente peor en comparación con los controles. Estos resultados están de acuerdo con los hallazgos del presente estudio.

La AV fotópica de bajo contraste fue peor en los diabéticos con y sin retinopatía en comparación con los controles, tal y como fue informado por Dhamdhere et al.<sup>179</sup> que también está de acuerdo con los presentes resultados para la AV fotópica de bajo contraste. No se encontró ningún estudio que midiera la AV mesópica de alto y bajo contraste en diabéticos tipo 2 sin retinopatía. En el presente estudio, la media de AV mesópica de alto y bajo contraste fue peor en el grupo de diabéticos en comparación con los controles. Aunque el pequeño cambio en la AV fotópica y mesópica tal como ha sido detectado en el presente estudio no se considera clínicamente significativo (que es  $< 1$  línea <sup>186, 192</sup>), sin embargo sugiere que las alteraciones en la función visual se degradan antes de la aparición de la retinopatía.<sup>59, 60</sup> La tabla 4.9 resume los hallazgos de estudios previos para compararlos con el presente estudio.

**Tabla 4.9: Estudios previos de la AV en los diabéticos que comparan con el presente estudio.**

Autor, año (tipo de estudio)	n criterio de inclusión de la AV Prueba de la AV utilizada	Tipo de diabetes y el grado de RD	HbA1c %	Duración de la diabetes (años)	Media de edad (años)	Hallazgos de la AV	p-valor
Regan et al., 1984 <sup>117</sup> (estudio transversal)	Controles 20 Diabéticos 15	----	----	----	Controles 37 Diabéticos 49	AV de bajo contraste es sensible en la detección de los cambios visuales en RD temprana	----
Stavrou et al., 2003 <sup>189</sup> (estudio transversal)	Controles 24 Diabéticos 20 AV: 6/7,5 La carta de Bailey-Lovie	T2 NRD Mínima leve grave (con EM)	----	----	Controles 67,36±7,35 Diabéticos 62,67±11,21	Control 0,038 ± 0,02 Diabético 0,12±0,03	0,014
Sukha et al., 2009 <sup>118</sup> (estudio transversal)	NRD 156 RD 46 NO EMD 177 EMD 25 La carta de AV de ETDRS a 4m y 40 cm Niveles del contraste: 100, 10, y 2,5%	T 1 y T2 NRD RD No EMD Con EMD	No RD=10 RD=10 No EM=9,9 EMD=10,4	No RD=10 RD=13,7 No EM=10,3 EMD=14,5	Diabéticos 50	Diferencia significativa en el nivel de contraste C2,5% en los grupos de NRD y RD	0,042 0,035
Misra et al., 2010 <sup>188</sup> (estudio transversal)	Controles 226 Diabéticos 281 0-1,0 unidades de log usando la carta de AV de EDTRS a 3m		6,837±1,68	----	Controles 54,07±9,05 Diabéticos 52,8±7,06	Controles 0,187±0,23 Diabéticos 0,344±0,22	< 0,001
Dhamdhere et al., 2014 <sup>179</sup> (estudio transversal)	Controles 38 NRD 32 NRP 22 AV de ≥ 20/25 La carta de Bailey-Lovie (AV lejana) SKILL card (AV cercana)	T 2 NRD RDNP	NRD 8,1±1,9 RDNP 8,5±1,5	NRD 9,8±4,6 RDNP 11,9±4,8	Controles 39,5±12,0 NRD 55,0±9,6 NRDP 54,4±8,7	Peor AVBC lejana	< 0,01
Presente estudio (estudio transversal)	Controles 34 Diabéticos 28 AV de ≥ 6/6 La carta de Bailey-Lovie a 4 m	T 2 NRD	6,9 ± 0,7	8,1 ± 4,5	Controles 60,8±5,0 Diabéticos 63,1±6,1	Peor AV fotópica y mesópica (de alto y bajo contraste)	< 0,05
AV: agudeza visual; NRD: no retinopatía diabética; RD: retinopatía diabética; EM: edema macular; EMD: edema macular diabética; RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; T1: tipo 1; T2: tipo 2.							

#### **4.6.2. El diámetro pupilar**

El tamaño pupilar disminuye en los mayores como un proceso natural del envejecimiento.<sup>103</sup> En los diabéticos, sin embargo, hay un proceso de aceleración de la disminución del tamaño pupilar.<sup>103</sup> Como era de esperar, en el presente estudio hubo una diferencia significativa en el tamaño pupilar entre los dos niveles de iluminación fotópica y mesópica<sup>104</sup> y no hubo diferencias significativas en el tamaño pupilar entre el grupo de control y de los diabéticos ni en condiciones fotópicas ni en condiciones mesópicas, lo que indica que no hay un efecto de cambio del tamaño pupilar en los resultados de la disminución significativa de la AV fotópica y mesópica en los diabéticos.

#### **4.6.3. La capacidad diagnóstica de la AVAC y AVBC fotópicas y mesópicas**

La AVAC y de AVBC en condiciones fotópicas y mesópicas ha mostrado una buena capacidad diagnóstica para discriminar entre los sujetos sanos y con diabetes tipo 2 sin retinopatía. Se comparó las áreas bajo la curva, los valores de AVAC en condiciones fotópicas y mesópicas fueron más altas. Sin embargo, como no hubo diferencias significativas entre las áreas bajo la curva de la AV, los valores de ABC para todas las medidas de la AV en condiciones fotópicas y mesópicas fueron bastante buenas con valores de ABC de  $> 0,5$ .<sup>165, 166</sup> Se evaluó la capacidad diagnóstica de la AVAC y AVBC fotópica y mesópica en sujetos con degeneración macular asociada a la edad.<sup>101</sup> Puell et al.<sup>101</sup> encontraron que la AVAC fotópica no muestra ninguna capacidad diagnóstica, al contrario, la AVBC mesópica mostró una capacidad diagnóstica más alta (ABC=0,94) que la AVAC mesópica. Aunque este estudio midió sujetos con degeneración macular asociada con la edad y no se pueden comparar los valores con los valores del presente estudio, es digno de mención que el procedimiento de la AV en el presente estudio fue igual al estudio de Puell et al.<sup>101</sup> No se encontró ningún estudio que evaluara la capacidad diagnóstica de la AV fotópica y mesópica de alto y bajo contraste en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

#### **4.7. Conclusiones**

En conclusión, los diabéticos tipo 2 sin retinopatía con buena AV estándar muestran una disminución temprana de AVAC y AVBC fotópica y mesópica. La AVAC y AVBC fotópica y mesópica tienen bastante buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre los sujetos sanos y diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

## **5. La sensibilidad al contraste fotópica y mesópica de frecuencias espaciales bajas en diabéticos tipo 2 sin retinopatía**

### **5.1. Resumen**

#### **Objetivo**

Medir la sensibilidad al contraste de las frecuencias espaciales bajas en condiciones fotópicas y mesópicas.

#### **Métodos**

Se reclutaron un total de 34 controles y 30 diabéticos tipo 2 sin retinopatía y se utilizó el software de “Cambridge Visual Psychophysics Engine” para mostrar rejillas acromáticas presentadas en un monitor CRT a una distancia de 1 metro utilizando un método psicofísico de escalera de elección forzada de dos alternativas (EF2A) separados por un intervalo para obtener los umbrales del contraste de las frecuencias espaciales de 0,5, 1 y 2 ciclos por grado (cpg) medidas en los dos niveles de iluminación fotópica ( $10 \text{ cd/ m}^2$ ) y mesópica ( $0,01 \text{ cd/ m}^2$ ). Se dejó al sujeto adaptarse a la oscuridad durante 10 minutos antes de empezar la prueba de la SC en condiciones mesópicas. Se utilizaron las pruebas en condiciones fotópicas para comparar con los resultados de las condiciones mesópicas.

#### **Resultados**

La media de la SC en condiciones fotópicas y mesópicas no mostró diferencias significativas entre el grupo control y de los diabéticos para todas las frecuencias espaciales medidas.

#### **Conclusión**

La SC de frecuencias espaciales bajas de menos de 3 cpg medidas en un rango de iluminación bajo, fotópica y mesópica no mostró una diferencia significativa en diabéticos tipo 2 sin retinopatía y con buena AV estándar en comparación con sujetos sanos.



## 5.2. Introducción

Los cambios en la SC se muestran precediendo a la disminución de la AV en las retinas normales y las retinas en estados de enfermedad.<sup>193</sup> En general, la sensibilidad al contraste disminuye en los sujetos diabéticos con variados grados de retinopatía.<sup>193-196</sup> En los diabéticos sin retinopatía, o bien no se encontraron diferencias en la sensibilidad al contraste en comparación con los controles,<sup>194, 197</sup> o bien hubo una disminución en la sensibilidad al contraste.<sup>126, 188, 195, 198-200</sup> Los resultados inconsistentes en diabéticos sin retinopatía se atribuyeron a la diferencia de edad,<sup>119</sup> o si el tipo de diabetes es tipo 1 o tipo 2,<sup>119</sup> dado que podría haber una relación con las diferencias fisiopatológicas de la enfermedad de los dos tipos de diabetes,<sup>178</sup> o la diferencia en la prueba utilizada para la sensibilidad al contraste<sup>119</sup> (se usó una carta de letras de la sensibilidad al contraste,<sup>188, 198</sup> [como la carta de Pelli-Robson<sup>127</sup>] o una rejilla sinusoidal<sup>126, 193, 198, 200-203</sup>). La medida de la sensibilidad al contraste con rejillas de onda sinusoidal tiene una ventaja más que las cartas de letras de la SC: es que diferentes frecuencias espaciales pueden ser probadas utilizando diferentes métodos psicofísicos aplicados. Por otra parte, el uso de un estímulo sinusoidal pone a prueba las relaciones de “entrada-salida” del sistema visual.<sup>125</sup> Las rejillas sinusoidales han demostrado detectar la pérdida de visión relacionada con la enfermedad antes de que la AV con la escala de Snellen estándar cambiara.<sup>117</sup> También las condiciones de iluminación son un aspecto importante en las medidas de función visual.<sup>97</sup> La medida de la AV en condiciones de iluminación bajas, como mesópicas, y con una disminución del contraste de las letras mostró a ser un buen predictor de la calidad de la imagen retiniana de la AV logMAR en sujetos sanos.<sup>97</sup>

En general, las medidas de la SC en condiciones de iluminación mesópicas dará valores más bajos de SC, debido a la disminución de la iluminación,<sup>104</sup> sin embargo se ha demostrado que hay una disminución de la función visual antes de la aparición de la retinopatía, que no pudo

ser detectada en condiciones fotópicas.<sup>201</sup> Varios estudios han reportado la disminución de la SC en condiciones fotópicas<sup>126, 179, 188, 189, 195, 200</sup> y mesópicas<sup>198, 201, 204</sup> en los diabéticos sin retinopatía. La disminución de la SC que informó en estos estudios fue para las frecuencias espaciales  $\geq 3$  cpg en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.<sup>126</sup> Los rangos de iluminación fotópicas y mesópicas utilizados en los estudios previos fueron en el rango intermedio a alto.<sup>198</sup> La información que falta en los estudios previos es sobre la evaluación de la SC para las frecuencias espaciales bajas en los rangos de iluminación bajos de fotópica y de mesópica. El objetivo de este estudio, por tanto, es evaluar la sensibilidad al contraste de las frecuencias espaciales bajas en condiciones fotópicas y mesópicas de rangos bajos en diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

### **5.3. Métodos**

#### **5.3.1. Sujetos**

Un total de sesenta y cuatro sujetos fueron reclutados: treinta y cuatro controles normales (19 hombres y 15 mujeres) y treinta diabéticos tipo 2 sin retinopatía (19 hombres y 11 mujeres).

#### **5.3.2. Procedimiento de selección y criterios de inclusión**

El proceso de selección y los criterios de inclusión están descritos en las secciones 3.4 y 3.5.

### 5.3.3. Sensibilidad al contraste

#### 5.3.3.1. El Software y el Aparato

Se utilizó el software del “Visual Psychophysics Engine (VPE)”<sup>205</sup> (Cambridge Research Systems, Ltd., Kent, Reino Unido). Este software permite medir funciones de la SC acromáticas y cromáticas, incremento de los umbrales y las curvas de De Lange.<sup>205</sup> el sistema de Visage (unidad) (Cambridge Research Systems, Ltd., Kent, Reino Unido)<sup>123, 206</sup> es una torre conectada a un ordenador con una plataforma de Windows 7 (Microsoft, EE.UU.) por un lado, y un monitor CRT (CRT: Cathode Ray Tube; El tubo de rayos catódicos<sup>123, 207, 208</sup>) en el otro donde se generaron los estímulos (las rejillas de ondas sinusoidales) (Figura 5.1). La luminosidad del monitor CRT fue calibrada<sup>123, 207, 208</sup> con una corrección de gamma<sup>207</sup> y tenía una frecuencia de actualización de 85 Hz<sup>123</sup> (Hercio: frecuencia de actualización (Hz) = 1/segundo, es el número de actualizaciones en un monitor por un segundo<sup>207</sup>). Una vez que el software de VPE se abre, el monitor CRT muestra un estímulo para indicar que está listo para mostrar los estímulos de la prueba designada, en nuestro caso los estímulos de la SC (rejillas de ondas sinusoidales).

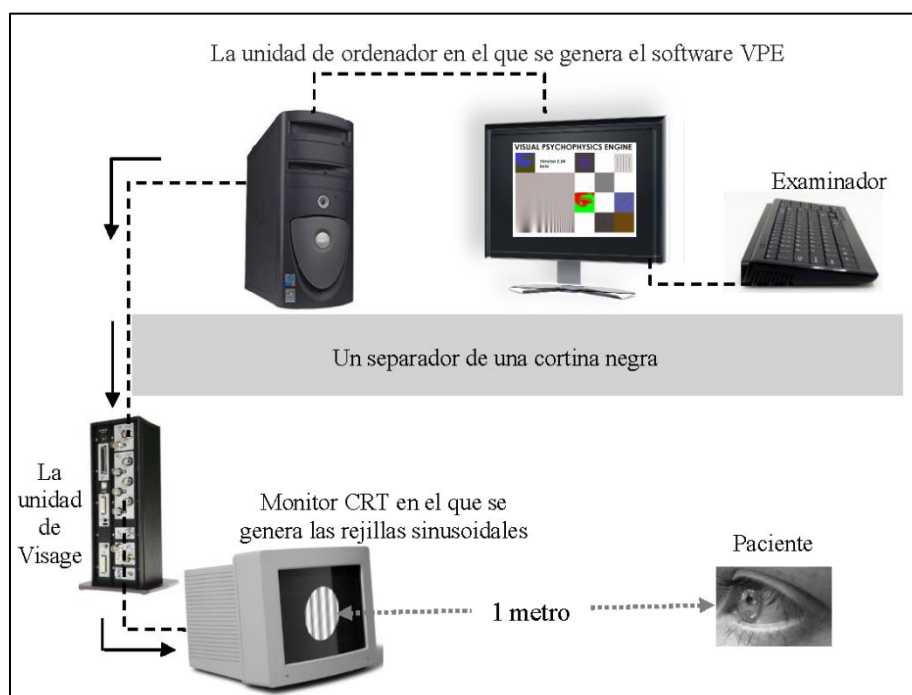


Figura 5.1: La configuración experimental de la medida de la SC utilizando el software VPE.

### 5.3.3.2. El método psicofísico y la descripción de los paradigmas diseñados de la SC

El método psicofísico utilizado para determinar el umbral fue una escalera de elección forzada de dos alternativas (EF2A) separadas por un intervalo de 1500 milisegundos. En nuestro caso, se diseñaron seis protocolos de ensayo utilizando el software VPE; tres para cada nivel de iluminación. Cada sujeto fue medido para las tres frecuencias espaciales [0,5, 1, y 2 cpg] en cada nivel de iluminación; fotópico y mesópico. El software genera el umbral en decibelios y el estímulo fue una rejilla sinusoidal de  $10^\circ$  que fue visto a un metro. Hubo diez minutos de adaptación a la oscuridad antes de medir la SC mesópica. Se midió el nivel de iluminación con un fotómetro (medidor de luz) (MAVO-SPOT 2 USB light meter, Gossen Lighting Control, Nuremberg, Alemania) para ambos protocolos de la SC (fotópica y mesópica). Las rejillas fueron moduladas temporalmente a 2 Hz y el sujeto fue instruido para mantenerse mirando la cruz negra en el centro de la pantalla. Los dos intervalos fueron indicados con dos pitidos y el paciente fue instruido para notificar al examinador si la rejilla aparecía en el primer pitido o en el segundo, mientras que el contraste de la rejilla disminuye con cada respuesta correcta. Cada rejilla sinusoidal fue presentada al azar en uno de los dos intervalos sucesivos y los dos intervalos fueron separados por un retraso del tiempo de 1500 ms. La figura 5.2 es una captura de la pantalla de la ventana del software donde se diseñó el protocolo de la prueba de la SC. El método de escalera tiene un recuento para los criterios de las respuestas de “sí” y “no”.<sup>209</sup>

En el presente estudio, se presentó cada nivel del contraste dos veces antes de pasar al siguiente (2 cuentas de “sí” antes de pasar 2 dB superior, la tabla 5.1). Todos los niveles del contraste de los protocolos de medida empiezan en un orden descendente a partir de un umbral de 30 dB en condiciones de iluminación fotópicas y 10 dB en condiciones de iluminación mesópicas. Mientras que el umbral sea descendiendo (a partir de 30 en fotópica y

10 en condiciones de iluminación mesópicas), y si el sujeto dio una respuesta incorrecta (ej: el paciente dice que ha visto la rejilla en el primer pitido, mientras que apareció en el segundo pitido), el umbral se redujo 4 dB menos (ej: 46 dB llega a ser 42 dB en la siguiente presentación) y que se corresponde a “No = 4dB” en la configuración del método de escalera establecida. La tabla 5.2 es un ejemplo de la medida del umbral de un paciente para demostrar el umbral para una de las frecuencias espaciales.

El paciente fue instruido para decirle al examinador cuándo la rejilla (el estímulo) aparecía en el monitor; en el primer intervalo o el segundo intervalo y cada intervalo se marcó con un pitido. El paciente debía elegir un intervalo si no estaba seguro o no podía ver el estímulo en ninguno de los intervalos. El examinador utilizó los números del teclado “1” y “2” para introducir la respuesta del paciente. Se pulsó la tecla del teclado “1” cuando el paciente daba una respuesta como se ve en el primer intervalo y “2” cuando se ve la respuesta en el segundo intervalo.



**Figura 5.2: La configuración del software VPE.**

(Se usó el método psicofísico de la escalera de EF2A separados por un intervalo de 1500 milisegundos)

**Tabla 5.1: El método de escalera para la presentación del estímulo.**

Sí	Contar	No	Contra	Inversión
2	2	4	1	3

**Tabla 5.2: Un ejemplo del umbral de un paciente para la frecuencia espacial de 2cpG medida en condiciones fotópicas para describir el criterio del método de escalera.**

La respuesta del paciente (correcta [sí] o incorrecta [no])	Umbral (dB)	Incremento (dB)
Sí	30	
Sí	30	+2
Sí	32	
Sí	32	+2
Sí	34	
Sí	34	+2
Sí	36	
Sí	36	+2
Sí	38	
Sí	38	+2
Sí	40	
Sí	40	+2
No	42	-4
Sí	38	
Sí	38	
Sí	40	
Sí	40	
Sí	42	
No	42	-4
Sí	38	
Sí	38	+1
Sí	39	
Sí	39	+1
Sí	40	
Sí	40	+1
Sí	41	-2
Sí	39	
Sí	39	
Sí	40	Umbral

### 5.3.3.3. Secuencia de las medidas de la sensibilidad al contraste fotópicas y mesópicas

Se estableció un cubículo en el laboratorio de la visión aplicada (en la facultad) para medir la SC fotópica y mesópica. En este cubículo se configuraron los parámetros experimentales para asegurar que los niveles de luz estaban correctamente controlados, especialmente cuando se midió la SC en condiciones de iluminación bajas (mesópicas). Se midió la SC fotópica primero y luego la SC mesópica, se apagó la luz en el cubículo y se cerró la puerta para asegurar que los niveles de iluminación estaban perfectamente controlados. Se llevaron a cabo las medidas de la SC fotópica y mesópica en los niveles de iluminación de  $10 \text{ cd/m}^2$  y  $0,01 \text{ cd/m}^2$ , respectivamente. Se usó un fotómetro (MAVO-SPOT medidor de luz 2 USB, control de iluminación Gossen, Nuremberg, Alemania) para medir el nivel de iluminación. El paciente vio el estímulo a una distancia de un metro con el tamaño de rejilla de  $10^\circ$ , se le explicó la prueba al paciente y luego se hizo una demostración de cómo se realizaba la prueba real y para asegurar que el paciente comprendía perfectamente antes de iniciar la prueba real, se midió con la SC fotópica y luego mesópica. Las frecuencias espaciales fueron seleccionadas al azar durante las medidas de la SC para ambos niveles de iluminación. Antes de medir la SC mesópica, el paciente estaba sentado en una silla para tener más comodidad durante la adaptación a la oscuridad, y sus ojos estaban cubiertos con una máscara. El paciente fue dejado durante diez minutos en el cubículo para adaptarse a la oscuridad. Mientras tanto, una cartulina negra previamente cortado como un bastidor (del tamaño del monitor) se pegó con filtros de densidad neutra (filtros ND)<sup>208</sup> al bastidor (tres de 211 y uno de 209 [0,9 y 0,3 unidades logarítmicas, respectivamente]) (LEE Filters Worldwide, Andover, Hampshire, Reino Unido), y se adjuntó al monitor con “clips” antes de empezar la medida mesópica. Estos filtros crean (y con el nivel de oscuridad en el cubículo) un nivel de iluminación de  $0,01 \text{ cd/m}^2$  que representa el nivel de iluminación mesópica. Se quitó la



máscara de los ojos del paciente, fue devuelto otra vez a la silla del examen en frente del monitor (con los filtros ND adjuntados al monitor) y se empezó la medida de la SC mesópica. El paciente fue instruido para mirar al centro de la pantalla, aunque no podía ver la cruz en este momento. Para ambos niveles de iluminación, el umbral fue el último valor de la tabla en decibelios, calculado por el software, para cada frecuencia espacial.

#### **5.4. Análisis de datos**

Se utilizó la media  $\pm$  desviación estándar (DE) de la sensibilidad al contraste fotópica y mesópica para comparar entre el grupo de control y de los diabéticos, y se incluyeron también el mínimo y el máximo de la SC en las tablas de las variables analizadas.

Se aplicó un modelo mixto ANOVA para descartar los efectos principales e interacciones significativas entre el grupo de control y de los diabéticos en la SC fotópica y mesópica. El modelo fue: la iluminación (fotópica y mesópica) y las frecuencias espaciales (3 frecuencias espaciales) fueron los “efectos intra-sujetos” (los efectos principales) y los dos grupos fueron los “efectos inter-sujetos”, por lo tanto el diseño del análisis fue: Iluminación [fotópica y mesópica] X Frecuencias espaciales [3 frecuencias espaciales: 0,5, 1, y 2 cpg] X Group [controles y diabéticos]. Se utilizó la prueba T de student para muestras independientes para calcular la diferencia media cuando los efectos principales y/o interacciones fueron significativos. El nivel de significación utilizado fue de  $p < 0,05$ .

Se utilizaron el software estadístico SPSS versión 22 para Windows (SPSS Inc., IBM, Somers, NY) y el software de Statgraphics Centurion versión 17.1.08 (Statpoint Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, EE.UU), para realizar el análisis de datos. Se utilizó también el software de SigmaPlot 11 software (Systat Software, Inc., Chicago, IL) para realizar los gráficos.

## 5.5. Resultados

### 5.5.1. Datos demográficos de la muestra de sujetos

La tabla 5.3 muestra las características generales del grupo control y los diabéticos. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la edad, el género, la AVMC y el ESRx. La HbA1c fue mayor en el grupo de diabéticos que en los controles (HbA1c: prueba U de Mann-Whitney = 51,5;  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 5.3: Datos demográficos de la muestra de sujetos.**

	Media $\pm$ DE (min., max.)		p-valor
	Controles (n = 34)	Diabéticos (n = 30)	
Género (h / m)	19 / 15	19 / 11	0,55 <sup>†</sup>
Edad (años)	60,71 $\pm$ 5,4 (48, 70)	63,2 $\pm$ 5,9 (51, 71)	0,10 <sup>‡</sup>
AVMC (decimal)	1,15 $\pm$ 0,15 (1,0, 1,5) mediana = 1,2	1,08 $\pm$ 0,10 (1,0, 1,2) mediana = 1,0	0,50 <sup>§</sup>
ESRx (dioptrías)	-0,24 $\pm$ 1,9 (-4,50, +3,00)	-0,16 $\pm$ 1,9 (-4,62, +2,25)	0,86 <sup>‡</sup>
Duración de la diabetes (años)	---	7,7 $\pm$ 4,3 (4, 20)	---
HbA1c (%)	5,7 $\pm$ 0,38 (5,0, 6,5) mediana = 5,7	6,9 $\pm$ 0,75 (5,9, 8,8) mediana = 6,7	< 0,001 <sup>§</sup>
IMC [Kg/(m) <sup>2</sup> ]	26,91 $\pm$ 3,3 (20, 37)	28,57 $\pm$ 4,4 (19, 39)	0,09 <sup>‡</sup>

†: Prueba de chi-cuadrado de Pearson; ‡: prueba T de student para muestras independientes; §: Prueba U de Mann-Whitney.

### 5.5.2. Efectos principales y las interacciones

Los análisis del modelo mixto de ANOVA han mostrado dos efectos principales significativos: de la iluminación ( $F_{(1,62)} = 4033,04$ ,  $p < 0,0001$ ) y de la frecuencia espacial ( $F_{(2,62)} = 116,29$ ,  $p < 0,0001$ ). Se encontró una interacción significativa entre la iluminación y la frecuencia espacial ( $F_{(2,62)} = 210,15$ ,  $p < 0,0001$ ). No se encontraron otras interacciones. Las comparaciones por parejas mostraron una diferencia significativa en la SC, dentro del mismo grupo, en condiciones fotópicas y mesópicas, y una diferencia significativa en la SC entre las frecuencias espaciales medidas.

### 5.5.3. La media de la SC fotópica y mesópica

El grupo de diabéticos no mostró ninguna diferencia significativa en la media de la SC fotópica y mesópica de las tres frecuencias espaciales en comparación con el grupo de control (Tabla 5.4). Las medias logarítmicas de la SC fotópicas y mesópicas para las tres frecuencias espaciales son ilustradas en figura 5.3 y figura 5.4, respectivamente.

**Tabla 5.4: La media de la SC fotópica y mesópica en los dos grupos.**

Condiciones de iluminación	Frecuencia espacial (cpg)	Log SC [Media $\pm$ DE (min, max)]		Media <sub>dif.</sub> $\pm$ EE <sub>dif.</sub>	IC <sub>dif.</sub> 95%		t (gl = 59)	p-valor
		Controles	Diabéticos		Inferior	Superior		
Fotópica	0,5	2,00 $\pm$ 0,17 (1,65, 2,35)	2,00 $\pm$ 0,23 (1,35, 2,40)	-0,003 $\pm$ 0,05	-0,10	0,095	-0,07	0,95
	1	2,14 $\pm$ 0,18 (1,65, 2,45)	2,15 $\pm$ 0,19 (1,60, 2,55)	-0,02 $\pm$ 0,05	-0,11	0,08	-0,28	0,78
	2	2,06 $\pm$ 0,21 (1,45, 2,40)	2,03 $\pm$ 0,20 (1,45, 2,40)	0,03 $\pm$ 0,05	-0,07	0,13	0,56	0,58
Mesópica	0,5	1,09 $\pm$ 0,14 (0,80, 1,45)	1,08 $\pm$ 0,16 (0,75, 1,40)	0,02 $\pm$ 0,04	-0,06	0,09	0,43	0,67
	1	0,98 $\pm$ 0,18 (0,65, 1,30)	0,98 $\pm$ 0,17 (0,60, 1,45)	0,001 $\pm$ 0,04	-0,09	0,09	0,02	0,99
	2	0,65 $\pm$ 0,23 (0,10, 1,20)	0,62 $\pm$ 0,21 (0,25, 1,10)	0,04 $\pm$ 0,06	-0,07	0,15	0,71	0,48

cpg: ciclos por grado; log SC: logaritmo de la sensibilidad al contraste; Media<sub>dif.</sub>  $\pm$  EE<sub>dif.</sub>: diferencias de medias  $\pm$  error estándar de la diferencia; IC<sub>dif.</sub> 95%: intervalo de confianza de 95% para la diferencia; gl: grados de libertad.

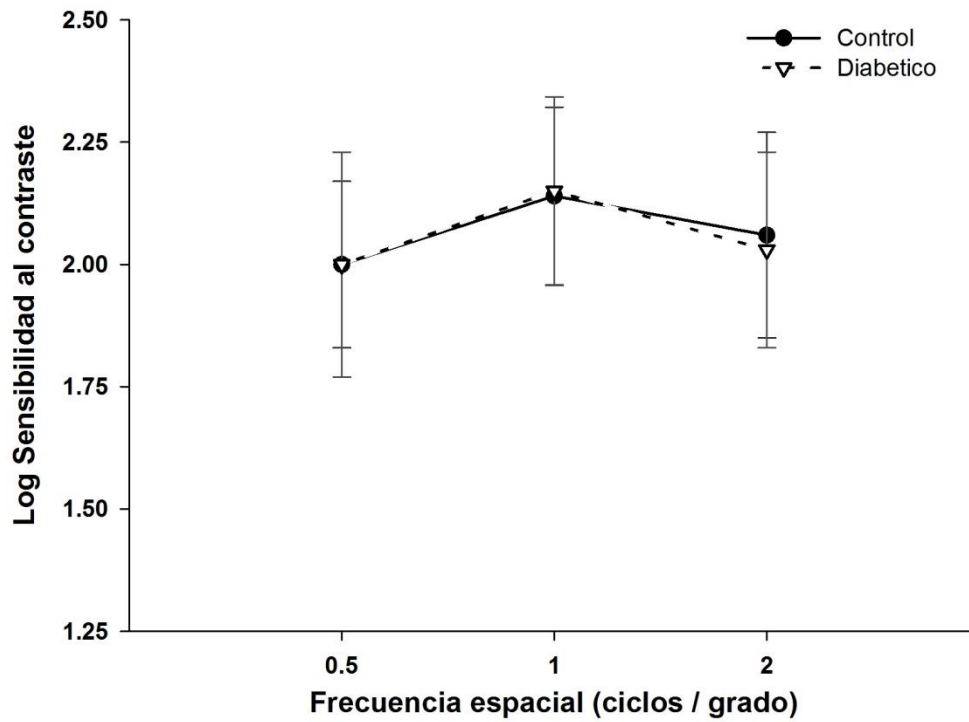


Figura 5.3: La media de la SC fotópica para las tres frecuencias espaciales bajas en el grupo control y de los diabéticos.

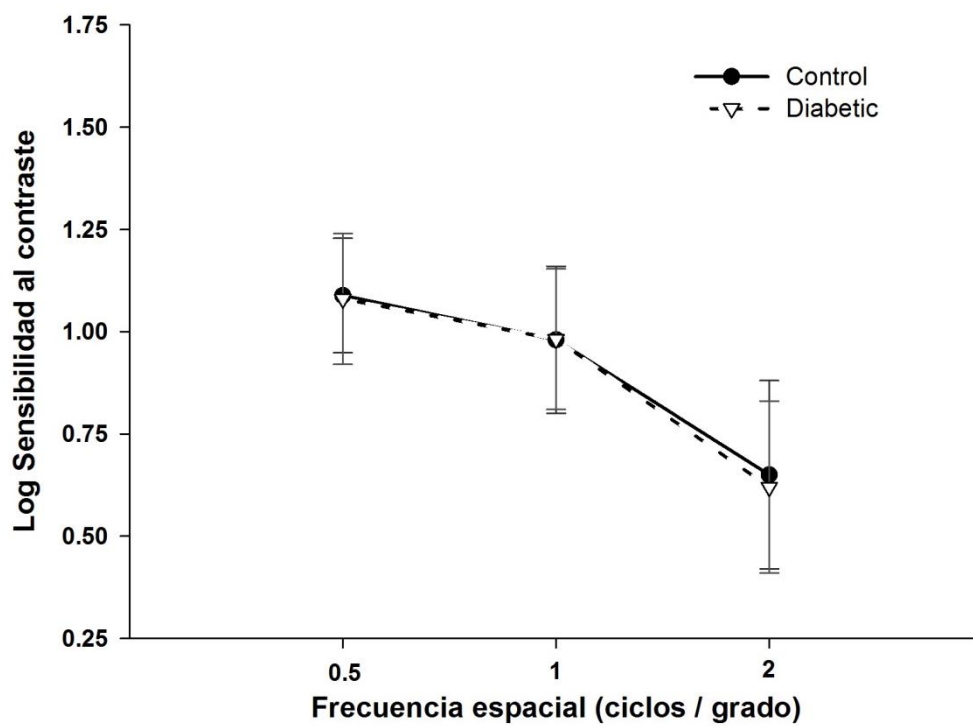


Figura 5.4: La media de la SC mesópica para las tres frecuencias espaciales bajas en el grupo control y de los diabéticos.

#### 5.5.4. Interacciones entre la iluminación y la frecuencia espacial

Para examinar las interacciones significativas entre la iluminación y la frecuencia espacial (iluminación \* frecuencia espacial) (figura 5.5 y figura 5.6), se dividió la muestra en dos grupos: los controles y los diabéticos, y se aplicó la prueba T de student para muestras relacionadas para investigar las diferencias significativas entre los niveles de iluminación (fotópicas y mesópicas) y las frecuencias espaciales, para cada grupo por separado.

##### 5.5.4.1. La diferencia de iluminación dentro al mismo grupo

Hubo una diferencia significativa entre la SC fotópica y mesópica dentro del mismo grupo, para ambos grupos (tabla 5.5).

**Tabla 5.5: Diferencias emparejadas en la SC fotópica y mesópica en los dos grupos.**

Tabla 3.5: Diferencias emparejadas en la SC fotópica y mesópica en los dos grupos.								
Los pares (fotópico - mesópico)			Media ± DE	diferencias emparejadas	IC <sub>dif.</sub> 95%		t <sub>(gl)</sub>	p-valor
				Media ± DE	Inferior	Superior		
Controles (n=34)	Par 1	Flog 0,5	2,00 ± 0,17	0,91 ± 0,16	0,85	0,96	33,15 <sub>(33)</sub>	< 0,0001
		Mlog 0,5	1,09 ± 0,14					
	Par 2	Flog1	2,14 ± 0,18	1,15 ± 0,17	1,09	1,21	38,43 <sub>(33)</sub>	< 0,0001
		Mlog1	0,98 ± 0,18					
	Par 3	Flog2	2,06 ± 0,21	1,40± 0,18	1,34	1,47	46,42 <sub>(33)</sub>	< 0,0001
		Mlog2	0,65 ± 0,23					
Diabéticos (n=30)	Par 4	Flog 0,5	2,00 ± 0,23	0,92 ± 0,21	0,85	1,00	23,80 <sub>(29)</sub>	< 0,0001
		Mlog 0,5	1,08 ± 0,16					
	Par 5	Flog1	2,15 ± 0,19	1,17 ± 0,20	1,09	1,24	32,64 <sub>(29)</sub>	< 0,0001
		Mlog1	0,98 ± 0,17					
	Par 6	Flog2	2,02 ± 0,20	1,42 ±0,18	1,35	1,48	42,92 <sub>(29)</sub>	< 0,0001
		Mlog2	0,62 ± 0,21					
SC: La sensibilidad al contraste; Flog: logaritmo de la SC fotópica; Mlog: logaritmo de la SC mesópica; IC <sub>dif.</sub> 95%: intervalo de confianza de 95% para la diferencia; gl: grados de libertad.								

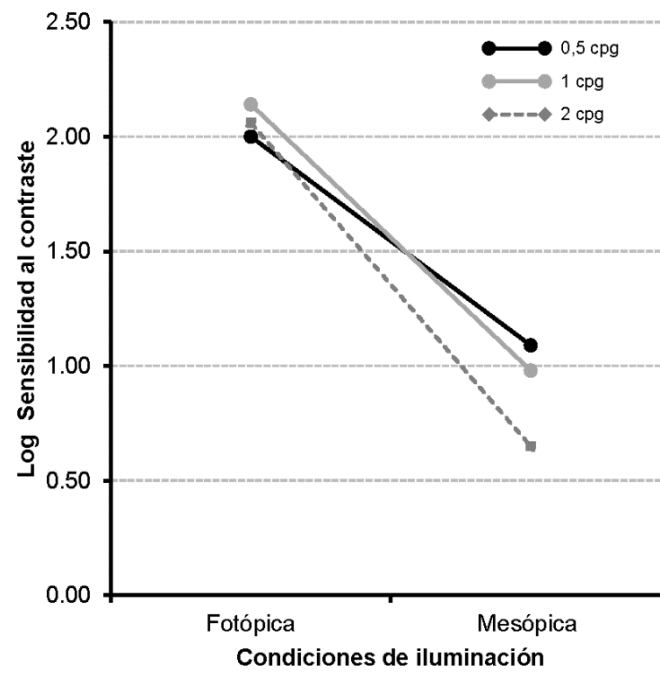


Figura 5.5: Las interacciones entre la iluminación y las frecuencias espaciales en el grupo control.

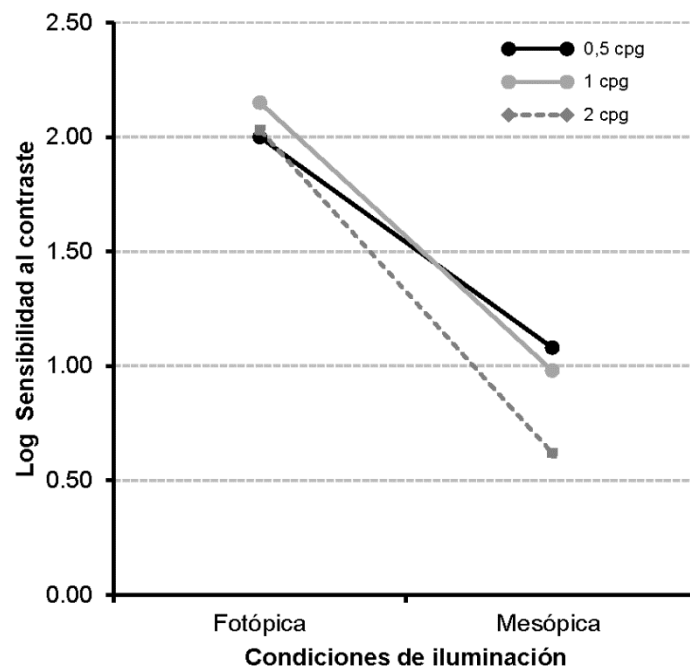


Figura 5.6: Las interacciones entre la iluminación y las frecuencias espaciales en el grupo de diabéticos.

### 5.5.4.2. La comparación entre las frecuencias espaciales dentro del mismo grupo

Hubo diferencias significativas en la SC fotópica y mesópica, entre las tres frecuencias espaciales dentro del mismo grupo (Tabla 5.6 y Tabla 5.7). Los dos grupos (controles y diabéticos) mostraron una mejor SC fotópica de la frecuencia espacial de 1 cpg, mientras que en las condiciones mesópicas se muestran una mejor SC a la frecuencia espacial de 0,5 cpg.

**Tabla 5.6: Diferencias emparejadas en la SC fotópica de las tres frecuencias espaciales en los dos grupos.**

Los pares Frecuencia espacial		Media $\pm$ DE	diferencias emparejadas	IC <sub>dif.</sub> 95%		t <sub>(gl)</sub>	p-valor
			Media $\pm$ DE	Inferior	Superior		
Control (n=34)	Par 1	0,5	2,00 $\pm$ 0,17	-0,14 $\pm$ 0,13	-0,18	-5,99 <sub>(33)</sub>	<0,0001
		1	2,14 $\pm$ 0,18				
	Par 2	0,5	2,00 $\pm$ 0,17	-0,06 $\pm$ 0,20	-0,13	-1,70 <sub>(33)</sub>	0,10
		2	2,06 $\pm$ 0,21				
	Par 3	1	2,14 $\pm$ 0,18	0,08 $\pm$ 0,23	-0,004	1,93 <sub>(33)</sub>	0,06
		2	2,06 $\pm$ 0,21				
Diabéticos (n=30)	Par 4	0,5	2,00 $\pm$ 0,23	-0,15 $\pm$ 0,14	-0,20	-5,61 <sub>(29)</sub>	<0,0001
		1	2,15 $\pm$ 0,19				
	Par 5	0,5	2,00 $\pm$ 0,23	-0,03 $\pm$ 0,15	-0,08	-0,98 <sub>(26)</sub>	0,34
		2	2,02 $\pm$ 0,20				
	Par 6	1	2,15 $\pm$ 0,19	0,12 $\pm$ 0,11	0,08	5,97 <sub>(26)</sub>	<0,0001
		2	2,02 $\pm$ 0,20				

cpg: ciclos por grado; frecuencias espaciales de 0,5,1,2 cpg; IC<sub>dif.</sub> 95%: intervalo de confianza de 95% para la diferencia; gl: grados de libertad.

**Tabla 5.7: Diferencias emparejadas en la SC mesópica de las tres frecuencias espaciales en los dos grupos.**

Los pares Frecuencia espacial (cpg)		Media $\pm$ DE	diferencias emparejadas	IC <sub>dif.</sub> 95%		t <sub>(gl)</sub>	p-valor
			Media $\pm$ DE	Inferior	Superior		
Control (n=34)	Par 7	0,5	1,09 $\pm$ 0,14	0,11 $\pm$ 0,13	0,07	4,99 <sub>(33)</sub>	<0,0001
		1	0,98 $\pm$ 0,18				
	Par 8	0,5	1,09 $\pm$ 0,14	0,44 $\pm$ 0,20	0,37	13,10 <sub>(33)</sub>	<0,0001
		2	0,65 $\pm$ 0,23				
	Par 9	1	0,98 $\pm$ 0,18	0,33 $\pm$ 0,18	0,26	10,47 <sub>(33)</sub>	<0,0001
		2	0,65 $\pm$ 0,23				
Diabético (n=30)	Par 10	0,5	1,08 $\pm$ 0,16	0,10 $\pm$ 0,10	0,57	5,06 <sub>(29)</sub>	<0,0001
		1	0,98 $\pm$ 0,17				
	Par 11	0,5	1,08 $\pm$ 0,16	0,46 $\pm$ 0,15	0,41	17,25 <sub>(29)</sub>	<0,0001
		2	0,62 $\pm$ 0,21				
	Par 12	1	0,98 $\pm$ 0,17	0,37 $\pm$ 0,14	0,32	14,63 <sub>(29)</sub>	<0,0001
		2	0,61 $\pm$ 0,21				

cpg: ciclos por grado; frecuencias espaciales de 0,5,1,2 cpg; IC<sub>dif.</sub> 95%: intervalo de confianza de 95% para la diferencia; gl: grados de libertad.



### 5.5.5. La diferencia en la SC entre los subgrupos de edad para las tres frecuencias espaciales

Para investigar si la SC fotópica y mesópica de frecuencias espaciales bajas se relacionaba con la edad, se subdividió la edad de los sujetos en cinco subgrupos con un intervalo de 5 años: grupo1: 45-50 años, grupo 2: 51-56 años, grupo3: 57-62 años, grupo 4: 63-68 años, y grupo 5: 69-74 años, No hubo diferencias significativas en la SC fotópica y mesópica para las tres frecuencias espaciales en relación con subgrupos de edad, ni en los controles ni en los diabéticos (ANOVA de un factor).

### 5.5.6. La diferencia en la SC según la duración de la diabetes

Con el fin de comparar la SC fotópica y mesópica para las tres frecuencias espaciales en relación con la duración de la diabetes, se subdividió la duración de la diabetes en cinco grupos; grupo 1: 4-7 años; grupo 2: 8-11 años; grupo 3: 12-15 años; grupo 4: 16-19 años; y el grupo 5:  $\geq 20$  años (Tabla 5.8). No se encontraron diferencias significativas en el grupo diabético en la SC para las tres frecuencias espaciales como se ha detectado por la prueba de Kruskal-Wallis (Tabla 5.9).

**Tabla 5.8: Subgrupos de la duración de la diabetes.**

Grupo de la duración de la diabetes	Años	n = 27
grupo 1	4 - 7	16
grupo 2	8 - 11	7
grupo 3	12 - 15	1
grupo 4	16 -19	2
grupo 5	$\geq 20$	1

**Tabla 5.9: La prueba de Kruskal-Wallis para la SC por la duración de la diabetes.**

SC	Frecuencia espacial	Prueba de Kruskal-Wallis	p-valor
Fotópica	0,5	2,60	0,63
	1	3,90	0,42
	2	4,43	0,35
Mesópica	0,5	2,41	0,66
	1	2,01	0,73
	2	3,92	0,42

### 5.5.7. La diferencia en la SC según la HbA1c en el grupo diabético

Con el fin de comparar la SC fotópica y mesópica para las tres frecuencias espaciales en relación con el nivel de la HbA1c, se subdividió la HbA1c en seis grupos: grupo 1: 5,0 - 5,6%, grupo 2: 5,7 - 6,3%, grupo 3: 6,4 - 7,0%, grupo 4: 7,1 - 7,7%, grupo 5: 7,8 - 8,4%, and grupo 6: 8,5 - 9,1% (tabla 5.10). No se encontraron diferencias significativas en el grupo diabético en la SC fotópica y mesópica para las tres frecuencias espaciales en relación con la HbA1c (ANOVA de un factor) (tabla 5.11).

**Tabla 5.10: Subgrupos de la HbA1c.**

Grupo	Clasificación de la HbA1c (%)	n = 64
Normal	grupo 1	5,0 - 5,6
	grupo2	5,7 - 6,3
	group3	6,4 - 7,0
Diabético	grupo4	7,1 - 7,7
	grupo5	7,8 - 8,4
	grupo 6	8,5 - 9,1

**Tabla 5.11: Resultados de ANOVA de un factor para la SC según la HbA1c.**

SC	Frecuencia espacial	F <sub>(5, 63)</sub>	p-valor
Fotópica	0,5	1,80	0,13
	1	1,18	0,33
	2	1,70	0,15
Mesópica	0,5	1,28	0,31
	1	0,65	0,66
	2	1,56	0,18

### 5.5.8. El diámetro pupilar en condiciones fotópicas y mesópicas

El diámetro pupilar no mostró ninguna diferencia significativa entre el grupo control y de los diabéticos ni en condiciones fotópicas ni mesópicas (Tabla 5.12).

**Tabla 5.12: El diámetro pupilar para los dos grupos.**

Diámetro pupilar (mm)	Diámetro pupilar (mm) Media $\pm$ DE (min, max)		U Mann-Whitney	p-valor
	Control (n=34)	Diabéticos (n=30)		
Fotópico	3,5 $\pm$ 0,7 (2, 5) mediana = 3	3,4 $\pm$ 0,8 (2, 5) mediana = 3	423	0,6
Mesópico	5,4 $\pm$ 0,8 (4, 7) mediana = 5	5,3 $\pm$ 1,1 (3, 7) mediana = 5	439	0,8

## **5.6. Discusión**

### **5.6.1. Diferencia en la SC entre los grupos control y de los diabéticos**

Los hallazgos del presente estudio no mostraron diferencias significativas en la sensibilidad al contraste (SC) para las tres frecuencias espaciales bajas medidas en condiciones fotópicas y mesópicas en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía con el nivel de glucosa bien controlados y buena AV estándar.

Varios estudios han evaluado la SC en condiciones fotópicas en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía y se encontró una disminución de la SC para las rejillas de frecuencias espaciales de 3 cpg y superior.<sup>126, 199, 201</sup> Sokol et al.<sup>126</sup> han medido la SC con rejillas estacionarias de frecuencias espaciales desde 0,5 hasta 22,8 cpg y también han medido la SC con una rejilla dinámica de 1cpg con “alternancia de fases” a 15 Hz (hercio) en los diabéticos sin y con retinopatía. Los diabéticos tipo 2 sin retinopatía sólo mostraron una disminución en la rejilla estacionaria de frecuencia espacial de 22,8 cpg. El grupo de diabéticos con retinopatía mostró una disminución en todas las frecuencias espaciales medidas en los estados estacionarios y dinámicos.<sup>126</sup> La SC normal en frecuencias espaciales bajas en su muestra de diabéticos tipo 2 sin retinopatía fue debido que la media de la duración de la diabetes fue corta (9 años),<sup>126</sup> y la media de la duración de la diabetes en el presente estudio fue más corta (7,7 años) que en el estudio de Sokol et al. Esto puede justificar la indiferencia que se fue encontrada entre los controles y diabéticos sin retinopatía. Ismail et al.<sup>130</sup> mostraron en sus estudio una disminución significativa en la SC en los diabéticos sin retinopatía en comparación con los controles. La prueba de la SC que utilizaban fue la carta de la SC de Pelli-Robson a una distancia de 1 metro, lo que da una frecuencia espacial entre 0,5 y 2 cpg.<sup>127</sup> En el presente estudio se evaluó la sensibilidad al contraste con rejillas en las frecuencias espaciales de 0,5, 1, 2 y cpg y no se encontraron diferencias entre la diabetes y el grupo control. Esto sugeriría que la medida de la SC usando las rejillas de frecuencias espaciales bajas y la medida de la

SC usando la carta de Pelli-Robson no están de acuerdo estrechamente en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía, o podría ser que la media de la duración de la diabetes en el estudio de Ismail et al. fuera mayor que el presente estudio (10,5 años,<sup>130</sup> y el presente estudio de 8 años). Un estudio reciente realizado por Andrade et al.<sup>195</sup> que midió la SC fotópica en frecuencias espaciales de 0,2, 0,5, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, y 30 cpg y mostró de forma significativa que los diabéticos sin retinopatía tenían una disminución de la SC fotópica en todas las frecuencias espaciales en comparación con los controles, pero sólo las frecuencias espaciales altas de 15 y 30 cpg. Parece que las frecuencias espaciales altas ( $\geq 15$  cpg) en condiciones de iluminación fotópicas sólo se afectan en las etapas tempranas de la diabetes, dado que la duración de la diabetes en su estudio<sup>195</sup> fue corta ( $6\pm 7$  meses).

Sería de esperar que, en condiciones de iluminación bajas, tales como mesópica, habría una disminución de la SC en las frecuencias espaciales más bajas. Katz et al,<sup>201</sup> han medido la SC en condiciones fotópica y mesópica en sujetos diabéticos sin retinopatía y los compararon con los normales. Se utilizó un paradigma de las cuatro elecciones forzadas como método psicofísico mostradas en un ordenador y un rango de frecuencia espacial entre 3 a 12 cpg. En los diabéticos, no hubo diferencia en la SC en condiciones de iluminación fotópica, pero hubo disminución significativa en la SC mesópica en la frecuencia espacial de 3 cpg. La SC mesópica fue muy baja en ambos grupos en las frecuencias espaciales altas, pero no mostraron diferencias significativas. La media de la duración de diabetes en su estudio fue más larga (16 años) que en el presente (7,7 años) y, aunque se tomó la última medida del nivel de la HbA1c, no se ha reportado cuánto tiempo entre la medida de la SC y la última vez que se midió la HbA1c. Como los niveles de HbA1c pueden cambiar durante 120 días<sup>7</sup> este aspecto es cuestionable.

El presente estudio estuvo de acuerdo con el estudio de Sokol et al.<sup>126</sup> y Andrade et al.<sup>195</sup> que las frecuencias espaciales bajas no muestran diferencias en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía, en el rango de condiciones de iluminación fotópica. En condiciones mesópicas, el estudio de Katz et al.<sup>201</sup> encontró una disminución de la sensibilidad al contraste en condiciones de iluminación mesópica en 3cpv. Dosso et al.<sup>198</sup> encontraron una disminución significativa en la SC en el grupo diabético sin retinopatía en condiciones fotópicas y mesópicas. Las frecuencias espaciales fueron más altas (6, 15, y 25 cpv) que en el presente estudio y su nivel de iluminación mesópico estuvo en el rango mesópico alto (5cd/m<sup>2</sup>). No se encontró ningún estudio que midiera la SC en condiciones mesópicas de frecuencias espaciales bajas de menos de 3cpv.

De acuerdo con los presentes resultados, parece que la SC medida en condiciones fotópicas y mesópicas para frecuencias espaciales de menos de 3cpv en las primeras etapas de la diabetes no es diferente de los sujetos normales. Los estudios previos han informado que cuando la retinopatía esté presente, todas las frecuencias espaciales se ven afectadas,<sup>126, 195</sup> lo que significa que la disfunción de la retina neurosensorial está relacionada con el grado de retinopatía presente.<sup>196, 210</sup> Por el otro lado, se ha informado que los pacientes con una enfermedad de la retina pueden mostrar valores normales de la SC en las frecuencias espaciales bajas, a pesar de una AV reducida,<sup>211</sup> y este hallazgo podría ser aplicado para los diabéticos sin retinopatía. Además, es posible que los canales de procesamiento de las frecuencias espaciales bajas<sup>212</sup> en los diabéticos sin retinopatía no sea afecte en los primeros años de la diabetes.<sup>195</sup> En la tabla 5.13 se muestran los estudios comparativos que han medido la SC en los diabéticos con y sin retinopatía.

**Tabla 5.13: Estudios previos de la SC en los diabéticos que comparan con el presente estudio.**

Autor, año	grado de RD (n)	n Total criterios de inclusión de AV SC Condiciones de iluminación	FE (cpg)	Duración de la diabetes (años) (media de HbA1c%)	media de edad	Hallazgos
Ghafour et al.,1982 <sup>199†</sup>	NRD (42) RDF (22) RDP (29)	80 controles; 99 diabéticos 6/5-6/36(media 6/9) Arden <sup>213</sup> Fotópica	0,4,0,8, 1,6, 3,2, y 6,4	---	Controles 46(24-68) Diabéticos 47(27-70)	↓ SC a 3,2 y 6,4cpg
Sokol et al.,1985 <sup>126‡</sup>	NRD (16) RD (17)	117 controles; 64 diabéticos ≥ 20/25 T1 ≥ 20/30 T2 Rejillas Sinusoidales Fotópica	0,5-22,8cpg (estacionaria) 1 cpg modulada a 15Hz	10,8 (---%)	Controles 37,7 (21-72) T2 NRD 52±14 T2 RD 44,7±18,4	- ↓ SC a 22,8 cpg para NRD - El grupo de RD tenía ↓ SC en todas las FE
Khosla et al.,1991 <sup>197‡</sup>	NRD (12) RD (10)	10 controles; 22 diabéticos (5 T1 y 17 T2) 6/6 Rejilla de onda cuadrada (Cambridge low contrast CS charts) a 6m	4 cpg	---	Controles 47,2 ± 13,5 Diabéticos NRD 50±11,8 RD 47,1±10,3	- No diferencia significativa en SC entre los controles y NRD - El grupo de RD tenía ↓SC más baja que los controles y NRD
Dosso et al.,1996 <sup>198§</sup>	NRD (30)	30 controles; 30 diabéticos Rejillas Fotópica (85 cd/m <sup>2</sup> ) and mesópica (5cd/m <sup>2</sup> )	6, 15, y 27cpg	12,4 (8,9±1,4%)	Diabéticos 53,9	diferencia significativa ↓SC fotópica y mesópica
Ismail et al.,1998 <sup>130§</sup>	NRD (30) RDm (30) RDa (14)	30 controles; 74 diabéticos Pelli-Robson a 1m Fotópica	0,5 -2 cpg	NRD 6 RD <sub>20</sub> 10,5 RD <sub>30</sub> 16 (---%)	Controles 54,0 ± 9,5 NRD 56,5 ± 9,3 RD leve 60,0 ± 6,7 RDa 55,1 ± 12,1	↓SC en los grupos de NR y RD en comparación con los controles.
Verrotti et al.,1998 <sup>121*</sup>	NRD (20) RDF (30) RDP (10)	20 controles; 40 diabéticos CSV-1000 EF2A Fotópica	3, 6, 12, y 18cpg	10,2±5,1 (---%)	Controles 16,9 ±4,6 (12,7-21,5) Diabéticos 16,9±4,9 (12,3-21,99)	Una diferencia significativa ↓SC a 18 cpg en NRD en comparación con los controles
Andrade et al.,2014 <sup>195§</sup>	NRD (15) RD (10)	32 controles; 25 diabéticos > 20/40 T2 Rejilla sinusoidal a 3m método de ajuste fotópica (43,5 cd/m <sup>2</sup> )	0,2, 0,5, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20 y 30cpg	6,69 ± 7,42 meses (7,5 ± 1,19%)	Controles 49±12,3 Diabéticos 53±12,1	- ↓ SC a 15 y 30 cpg en el grupo NRD - El grupo RD tenía ↓SC a todas las FE medidas.
Katz et al.,2010 <sup>201§</sup>	NRD (14)	17 controles; 14 diabéticos ≥ 20/25 Escalera estacionaria EF4A fotópica (20 cd/m <sup>2</sup> ) and mesópica (0,9cd/m <sup>2</sup> )	Gabor patches de 3-12 cpg	16,4±1,4 (rango 6-26) (5,8 y 7,9%)	Controles 61,4±0,9 (58-66) Diabéticos 59,1±1,3 (55-73)	- No diferencia en SC fotópica - ↓ SC mesópica en el grupo diabético a la FE 3cpg
Presente estudio <sup>§</sup>	NRD (30)	34 controles; 30 diabéticos ≥6/6 Rejillas sinusoidales moduladas a 2Hz Separadas por un intervalo EF2A fotópica (10 cd/m <sup>2</sup> ) and mesópica (0,01cd/m <sup>2</sup> )	0,5,1y 2 cpg	8 (6,9%)	Controles 54,0 ± 9,5 NRD 56,5 ± 9,3	No diferencia en SC fotópica y mesópica en comparación con los controles

EF2A: elección forzada de dos alternativas; EF4A: elección forzada de 4 alternativas; ↓: reducción; SC: sensibilidad al contraste; FE: frecuencia espacial; RD: retinopatía diabética; RDm: mínima; RDa: avanzada; NRD: sin RD; RDF: RD de fondo; RDP: RD proliferativa; †: tipo de diabetes no especificado; ‡: tipo 1 y 2; §: tipo 2; \*: La diabetes adolescentes; T1: tipo 1; T2: tipo 2.

### **5.6.2. Diferencia en la iluminación dentro el mismo grupo**

Se encontró una diferencia significativa entre la SC fotópica y mesópica dentro el mismo grupo, para ambos grupos. Este hallazgo sería de esperar ya que las medidas visuales en condiciones de iluminación bajas dan lugar a una disminución en la función visual incluso en sujetos sanos.<sup>97, 214</sup>

### **5.6.3. Diferencia en la SC según la duración de la diabetes**

Los hallazgos del presente estudio no mostraron diferencias significativas en la SC fotópica y mesópica en el grupo de diabéticos para las tres frecuencias espaciales en relación con la duración de la diabetes. Esto coincide con los estudios previos que no encontraron ninguna correlación entre la duración de la diabetes y la SC.<sup>198, 202, 215</sup>

Otros estudios han encontrado una relación entre la media de duración de la diabetes y la SC. Sokol et al.<sup>126</sup> encontraron un rendimiento deficiente y anormalidad en la SC en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía con más larga duración de la diabetes (> 14 años). Trick et al.<sup>194</sup> mostraron una correlación entre la SC y la duración de la diabetes en la frecuencia espacial de 6cpG. Sin embargo, la duración media en su estudio fue 8 años y tenían un rango de 1-45 años.<sup>194</sup> Brinchmann-Hansen et al.<sup>196</sup> encontraron que la duración de la diabetes se asociada con una disminución de la SC de frecuencias espaciales de 6, 12, y 18 cpG. Parece que la duración de la diabetes se relacionó con la disminución de la SC en frecuencias espaciales  $\geq$  6cpG en los estudios de Trick et al.<sup>194</sup> y de Brinchmann-Hansen et al.<sup>196</sup> En el presente estudio, podría ser que la corta de la duración de la diabetes y el bajo número de sujetos en cada subgrupo de duración de la diabetes, sean factores que causaron la indiferencia en la relación entre la SC y la duración de diabetes. Además, es posible que las

frecuencias espaciales bajas, como en el presente estudio, no se correlacionen con la duración de diabetes, hipótesis extraída de los estudios de Trick et al.<sup>194</sup> y de Brinchmann-Hansen et al.<sup>196</sup>

#### **5.6.4. Diferencia en la SC según la HbA1c**

Los hallazgos del presente estudio no mostraron diferencias significativas en la SC fotópica y mesópica en el grupo de diabéticos para las tres frecuencias espaciales en relación con el nivel de la HbA1c. En esta línea, Trick et al.<sup>194</sup> tampoco encontraron ninguna relación entre la HbA1c y la SC. Por otro lado, un estudio<sup>216</sup> mostró que la HbA1c se correlacionaba con la disminución de la SC. Di Leo et al.<sup>202</sup> mostraron una correlación positiva entre la HbA1c y la SC. Aunque la media de la HbA1c fue 6,7%, tenían un rango amplio más que en el presente estudio (4,6 a 10,1%).<sup>202</sup> En el presente estudio la media de la HbA1c fue de 6,7%, pero el rango fue más estrecho (5,9, 8,8) que el rango en el estudio de Di Leo et al.<sup>202</sup> El número de sujetos en los subgrupos de HbA1c del presente estudio fue pequeño, lo que puede ser la causa de que no se encontrara un efecto significativo.



#### **5.6.5. Diámetro pupilar**

El aumento en la borrosidad debido al error refractivo afecta los resultados de la SC de las frecuencias espaciales altas y las letras de frecuencias espaciales bajas,<sup>217</sup> y es dependiente de la variación en el tamaño pupilar.<sup>127</sup> El tamaño pupilar en el grupo control y de los diabéticos en el presente estudio fue similar en condiciones fotópicas y mesópicas, lo que indica que no hubo un efecto de cambio del tamaño pupilar en los resultados de la SC.

#### **5.7. Conclusiones**

En conclusión, la sensibilidad al contraste de frecuencias espaciales bajas de menos de 3 cpg medida en condiciones fotópicas y mesópicas no muestra ninguna diferencia significativa en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía con buena AV estándar en comparación con los controles.

## **6. El tamaño del disco del halo, su correlación con la agudeza visual mesópica y su capacidad diagnóstica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía**

### **6.1. Resumen**

#### **Objetivo**

Medir el tamaño del disco del halo en diabéticos tipo 2 sin retinopatía, su correlación con la AV mesópica y su capacidad diagnóstica en comparación con la AV mesópica.

#### **Métodos**

Se reclutó un total de 37 controles normales y 30 diabéticos tipo 2 sin retinopatía y se midió el tamaño del disco del halo utilizando el Vision monitor (MonCv3). La AV mesópica lejana fue medida usando las cartas logMAR de Bailey-Lovie de alto y bajo contraste. Se usó la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante y el área bajo la curva (ABC) de una Característica Operativa del Receptor (ROC) para evaluar las correlaciones y la capacidad diagnóstica, respectivamente.

#### **Resultados**

Los diabéticos mostraron un tamaño de halo más grande que los controles (controles:  $1,96 \pm 0,12$ ; diabéticos:  $2,06 \pm 0,17$  log arcmin,  $p < 0,05$ ). Hubo una disminución de la AV mesópica de alto contraste asociada independientemente con un aumento del tamaño del halo ( $R^2 = 38,0\%$ ,  $F_{(1,29)} = 17,3$ ,  $p = 0,0003$ ). Las ABC fueron 0,66, 0,71, 0,70 para el tamaño del halo, AV mesópica de alto contraste y bajo contraste, respectivamente.

#### **Conclusión**

Los diabéticos tipo 2 muestran un tamaño de halo más grande que los controles. La correlación significativa entre la AVAC mesópica y el tamaño del halo puede sugerir que el tamaño del halo se relaciona con los cambios tempranos en la retina neural antes de la aparición de retinopatía. El tamaño del halo y la AV mesópica muestran una buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre los diabéticos tipo 2 sin retinopatía y los controles.

## 6.2. Introducción

Las enfermedades que afectan a la retina muestran una mayor sensibilidad al deslumbramiento.<sup>139</sup> El “deslumbramiento discapacitante”<sup>218,</sup> es una reducción subjetiva en el rendimiento visual que se debe a la proyección de una fuente de deslumbramiento en el campo visual con una iluminación muy alta a la cual los ojos no están adaptados.<sup>141</sup>

Una luz es proyectada desde una fuente de luz fuera del eje visual, sobre la retina produciendo un “straylight intraocular” que resulta en la degradación del contraste de la imagen percibida.<sup>129, 143, 144</sup>

Se define el halo que rodea una imagen como “un disco tenue” de una fuente de luz o un “círculo borroso” que se produjo desde una fuente de luz.<sup>145</sup> El tamaño del disco del halo ha sido cuantificado en sujetos sanos, aumenta con la edad<sup>143</sup> y además ha sido descrito como un método subjetivo que es repetible y que no muestra un efecto de aprendizaje que puede afectar a los resultados de la prueba.<sup>143, 219</sup> Se evaluó también el tamaño del halo como una herramienta diagnóstica para diferenciar entre los sujetos con cataratas y los sujetos normales<sup>219</sup> y se ha usado también para evaluar el rendimiento visual en sujetos con diferentes tipos de lentes intraoculares.<sup>220</sup>

En cuanto a las unidades del tamaño del halo, se puede expresar en grados,<sup>146</sup> en minutos de arco (arcmin) o en logaritmo de minutos de arco (log arcmin)<sup>143</sup> (Anexo E).

La sensibilidad para el deslumbramiento (molestar) es mayor en los diabéticos con diferentes grados de retinopatía,<sup>142</sup> y de los tratados con pan fotocoagulación retiniana.<sup>140, 142</sup> Un estudio reciente encontró que el valor del straylight fue mayor en los diabéticos sin retinopatía que en los sujetos normales.<sup>221</sup> En el presente estudio, se propone la hipótesis de que el tamaño del disco del halo será mayor en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía que en los normales.

El tamaño del disco del halo se ha investigado en los sujetos normales y se encontró que se correlaciona con la AV mesópica de bajo contraste.<sup>222</sup> Además, ha demostrado ser una prueba que es diagnósticamente válida para detectar sujetos con cataratas.<sup>219</sup> No se encontró ningún estudio previo que haya evaluado la correlación y la capacidad diagnóstica del tamaño del disco del halo en diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Por tanto, el objetivo del presente estudio es: 1) medir el tamaño del disco del halo en condiciones de iluminación mesópicas, 2) correlacionarlo con la AV mesópica, y 3) evaluar la capacidad diagnóstica del tamaño del disco del halo en comparación con la AV mesópica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

## **6.3. Métodos**

### **6.3.1. Sujetos**

Un total de sesenta y siete sujetos fueron reclutados: treinta y siete controles normales (19 hombres y 18 mujeres) y treinta diabéticos tipo 2 sin retinopatía (17 hombres y 13 mujeres).

### **6.3.2. Procedimiento de selección y criterios de inclusión**

El proceso de selección y los criterios de inclusión están descritos en las secciones 3.4 y 3.5.

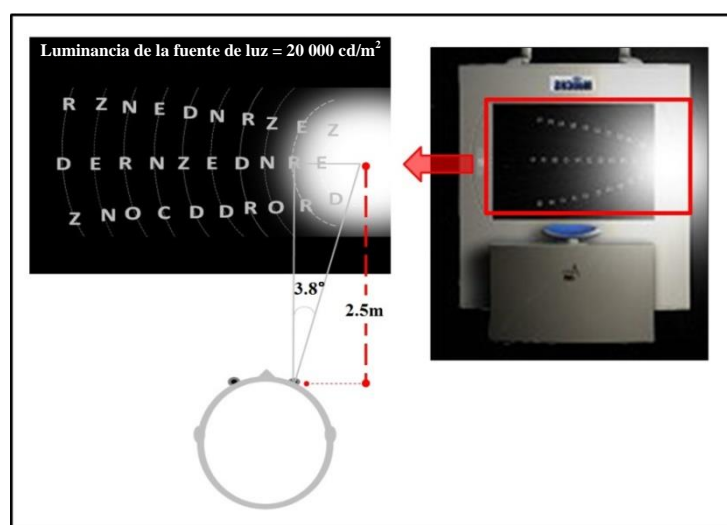
### **6.3.3. Descripción del aparato del tamaño del disco del halo**

Se midió el tamaño del disco del halo usando el Monitor Vision MonCv3 (Metrovision, Pérenchies, Francia) a una distancia de 2,5 metros. El Monitor de Visión mostró tres líneas radiales y cada línea tiene 10 letras de bajo contraste de un tamaño de 6/18 en la escala de Snellen. Las letras de cada línea radial tienen una disposición desde la periferia hacia la fuente de luz deslumbrante.<sup>143, 222</sup> Las 10 letras en las tres líneas radiales forman 10 anillos, cada uno subtiende 33 arcmin a una distancia de 2,5 metros y cada letra subtiende 15 arcmin que es equivalente a una AV de 20/60 (0,33 decimal y 0,48 logMAR).<sup>143, 220, 222</sup> Se midió una sección del halo con este método, por lo que la medición del tamaño del halo con este método es una estimación del tamaño del halo.<sup>222</sup> Se utilizó a un nivel de iluminación de 5 cd /m<sup>2</sup> (rango mesópico superior) para la medida. Hay dos fuentes de deslumbramiento en cada lado del monitor; se utiliza la fuente de deslumbramiento derecha para medir el ojo derecho y la fuente de deslumbramiento izquierda para medir el ojo izquierdo. Hay 7 diodos emisores de

luz (cada uno de 5 mm de diámetro) dispuestos en un área circular de 213,8 mm<sup>2</sup> y la iluminación fue (20,000 cd / m<sup>2</sup>).<sup>220</sup> Se formó un ángulo entre esta fuente “fuera del eje” y el centro de la pantalla de 3,8° a una distancia de 2,5 metros desde el monitor.<sup>143, 220, 222</sup> Se formó una dispersión intraocular cuando la fuente de deslumbramiento ilumina el ojo (retina) del sujeto que resulta en la reducción del contraste de la imagen foveal percibida.<sup>143, 222</sup>

#### 6.3.4. El procedimiento de la medida

El paciente estaba sentado a una distancia de 2,5 metros de la pantalla en la que se mostraron los optotipos de bajo contraste. Se ocluyó el ojo no evaluado. El paciente fue instruido para comenzar a leer la primera línea (de arriba) desde la periferia (fuera) hacia la fuente de luz deslumbrante. Si la línea se ha leído completamente, entonces el tamaño del halo es 1,82 log arcmin. Si se perdió una letra, luego se divide por 3 (como hay 3 letra de cada línea radial) y se convirtió el resultado de la división al que corresponde en unidades de arcmin o log arcmin o grados (Anexos E y F).



**Figura 6.1: La formación del disco del halo y cómo las letras se han mostrados y visto por el paciente**  
( Izquierda: El ángulo subtendido a una distancia de 2.5 metros que se formó por el radio del halo, y a la derecha: el aparato del Vision Monitor, adaptado de Puehl et al. <sup>143</sup>).

#### **6.4. Análisis de datos**

Como la prueba de Shapiro-Wilks mostró que la variable del tamaño del disco del halo no estaba distribuido normalmente (Shapiro-Wilks = 0,93,  $p = 0,001$ ), se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para detectar si hay alguna diferencia entre los sujetos diabéticos y los controles.

Se calculó la media  $\pm$  desviación estándar (DE) del tamaño del disco del halo (en unidad logarítmica de arcmin y en arcmin) y el máximo y el mínimo fueron incluidos en las tablas de variables medidas. Se usó la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante para evaluar las correlaciones. Se evaluó la capacidad diagnóstica del tamaño del disco del halo y la AV mesópica por el cálculo del área bajo la curva (ABC) de una Característica Operativa del Receptor (ROC). Se utilizó un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

Se utilizaron el software estadístico SPSS versión 22 para Windows (SPSS Inc., IBM, Somers, NY) y el software de Statgraphics Centurion versión 17.1.08 (Statpoint Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, EE.UU), para realizar el análisis de datos. Se utilizó también el software de SigmaPlot 11 software (Systat Software, Inc., Chicago, IL) para realizar los gráficos.

## 6.5. Resultados

### 6.5.1. Datos demográficos de la muestra de sujetos

La tabla 6.1 muestra las características generales del grupo control y de los diabéticos. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la edad, el género, la AVMC y el ESRx. Los valores de las medias del IMC y de la HbA1c fueron significativamente mayores en los diabéticos en comparación con el grupo control (IMC:  $t_{(65)} = -2,40$ ,  $p = 0,02$ ; HbA1c:  $t_{(65)} = -8,43$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tabla 6.1: Datos demográficos de la muestra de sujetos.**

	Media $\pm$ DE (min., max.)		p-valor
	Control (n = 37)	Diabético (n = 30)	
Género (h / m)	19/ 18	17/13	0,66 <sup>†</sup>
Edad (años)	60,6 $\pm$ 5,4 (48, 70)	62,6 $\pm$ 6,4 (47, 71)	0,17 <sup>‡</sup>
AVMC (decimal)	1,17 $\pm$ 0,16 (1,00, 1,50) mediana = 1,2	1,09 $\pm$ 0,10 (1,00, 1,20) mediana = 1,0	0,054 <sup>§</sup>
ESRx (dioptrías)	-0,36 $\pm$ 1,95 (-4,50, +3,00)	-0,20 $\pm$ 2,16 (-4,63, +4,75)	0,75 <sup>‡</sup>
Duración de la diabetes (años)	NA	8,1 $\pm$ 4,3 (4, 20)	NA
HbA1c (%)	5,7 $\pm$ 0,42 (5,0, 6,7)	6,9 $\pm$ 0,75 (5,9, 8,8)	< 0,001 <sup>‡</sup>
IMC [Kg/(m) <sup>2</sup> ]	26,6 $\pm$ 3,3 (20, 37)	28,9 $\pm$ 4,3 (19, 39)	0,02 <sup>‡</sup>

†: Prueba de chi-cuadrado de Pearson; ‡: prueba T de student para muestras independientes; §: Prueba U de Mann-Whitney.



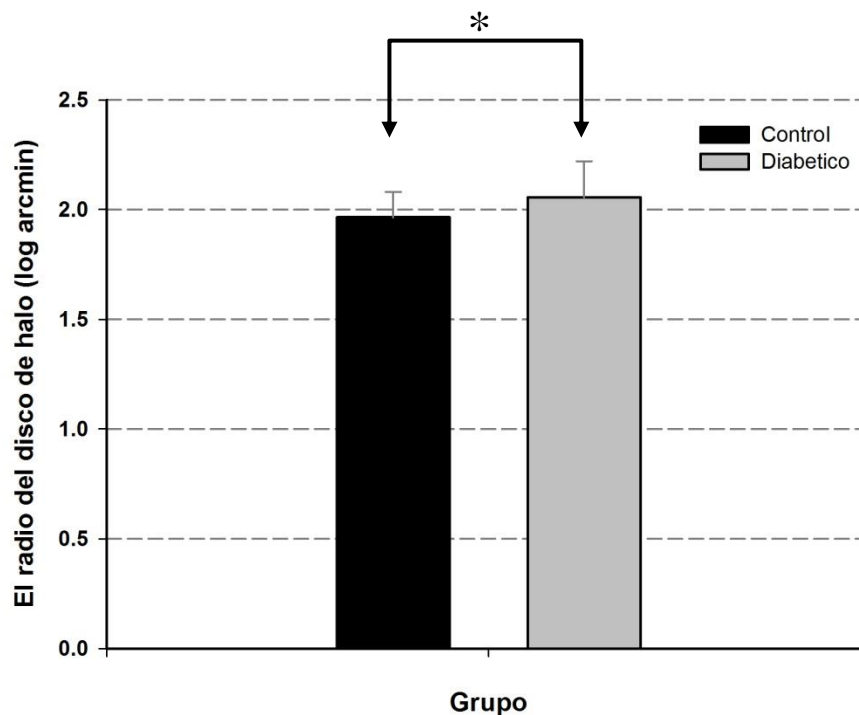
### 6.5.2. La media del tamaño del disco del halo

La media del tamaño del disco del halo fue mayor en los diabéticos que en los controles, como mostrada por la prueba U de Mann-Whitney (tabla 6.2 y figura 6.2). En la tabla 6.2, la media del tamaño del disco del halo es mostrado en unidades de log arcmin y de arcmin.

**Tabla 6.2: La diferencia en el tamaño del disco del halo entre los dos grupos.**

Tamaño del disco del halo	Media $\pm$ DE (min, max) (mediana)		Rango medio (suma de rangos)		Mann-Whitney U	p-valor
	Log arcmin	arcmin	Log <sub>arcmin</sub>	arcmin		
Control (n=37)	1,96 $\pm$ 0,12 (1,82, 2,20) (1,94)	95,9 $\pm$ 26,9 (66,0, 159,5) (88,0)	29,3 (1085,5)	29,4 (1086)	382,5	0,03
Diabético (n=30)	2,06 $\pm$ 0,17 (1,82, 2,39) (2,04)	122,5 $\pm$ 49,1 (66,0, 247,5) (110,0)	39,8 (1192,5)	39,7 (1192)	383	0,03

log arcmin: log minutos de arco; arcmin: minutos de arco



**Figura 6.2: La media del tamaño del disco del halo entre los controles y los diabéticos.**

\*estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ )

### 6.5.3. Diferencia en el tamaño del disco del halo entre los subgrupos de edad

Para investigar si la diferencia en el tamaño del disco del halo fue diferente en función de la edad, se subdividió la edad de los sujetos en cinco subgrupos con un intervalo de 5 años: grupo 1: 45 - 50 años, grupo 2: 51 - 56 años, grupo 3: 57 - 62 años, grupo 4: 63 - 68 años, y grupo 5: 69 - 74 años. Se analizó la diferencia en el tamaño del disco del halo entre los subgrupos de la edad en la muestra total, en el grupo de control y en el grupo de diabéticos.

#### 6.5.3.1. Diferencia en el tamaño del disco del halo entre los subgrupos de edad en la muestra total

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del disco del halo en relación con diferentes subgrupos de edad (prueba de Kruskal-Wallis = 19,77,  $p = 0,0006$ ). La prueba post hoc de Bonferroni mostró diferencias significativas entre el grupo 1 y el grupo 5, entre el grupo 2 y el grupo 5 y entre el grupo 3 y el grupo 5 (tabla 6.4).

Tabla 6.3: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco del halo según la edad en la muestra total.

Clasificación de la edad	Subgrupos de la edad	n	Media	Rango medio
grupo1	45-50	3	1,87	14,67
grupo2	51-56	10	1,92	19,6
grupo3	57-62	23	1,97	31,17
grupo4	63-68	22	2,03	37,77
grupo5	69-74	9	2,17	54,44

Tabla 6.4: Los IC 95% de Bonferroni en la muestra total.

Comparaciones	Diferencia	± Límites
grupo1 - grupo2	-4,93	36,00
grupo1 - grupo3	-16,51	33,57
grupo1 - grupo4	-23,11	33,66
grupo1 - grupo5*	-39,78	36,46
grupo2 - grupo3	-11,57	20,72
grupo2 - grupo4	-18,17	20,86
grupo2 - grupo5*	-34,84	25,13
grupo3 - grupo4	-6,60	16,31
grupo3 - grupo5*	-23,27	21,51
grupo4 - grupo5	-16,67	21,64

\* Diferencia estadísticamente significativa

### 6.5.3.2. Comparación del tamaño del disco del halo entre los subgrupos de edad en el grupo de control

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del disco del halo en relación con diferentes subgrupos de edad en el grupo de control (Prueba de Kruskal-Wallis = 12,72,  $p = 0,013$ ). La prueba post hoc de Bonferroni mostró diferencia significativa entre el grupo 2 y el grupo 3, con el grupo 3 mostrando un tamaño de halo mayor que el grupo 2 (tabla 6.6).

**Tabla 6.5: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco halo según la edad en el grupo control.**

Clasificación de la edad	Subgrupos de la edad	n	Media	Rango medio
grupo1	45-50	2	1,90	13,00
grupo2	51-56	6	1,84	6,42
grupo3	57-62	15	1,99	22,10
grupo4	63-68	13	1,99	20,92
grupo5	69-74	1	2,16	35,00

**Tabla 6.6: Los IC 95% de Bonferroni en el grupo control.**

Comparaciones	Diferencia	± Límites
grupo1 - grupo2	6,58	24,81
grupo1 - grupo3	-9,10	22,87
grupo1 - grupo4	-7,92	23,08
grupo1 - grupo5	-22,00	37,21
grupo2 - grupo3*	-15,68	14,68
grupo2 - grupo4	-14,51	15,00
grupo2 - grupo5	-28,58	32,82
grupo3 - grupo4	1,18	11,51
grupo3 - grupo5	-12,90	31,38
grupo4 - grupo5	-14,08	31,53

\* Diferencia estadísticamente significativa

### 6.5.3.3. Comparación del tamaño del halo entre los subgrupos de edad en el grupo de diabéticos

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del disco del halo en relación con diferentes subgrupos de edad en el grupo diabético (Kruskal-Wallis = 11,38,  $p = 0,023$ ). La prueba post hoc de Bonferroni mostró diferencias significativas entre el grupo 3 y el grupo 5 (tabla 6.8) y con el grupo 5 mostrando un tamaño de halo mayor que el grupo 3.

**Tabla 6.7: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco del halo según la edad en el grupo diabético.**

Clasificación de la edad	Subgrupos de la edad	n = 30	Media	Rango medio
grupo1	45-50	1	1,82	2,50
grupo2	51-56	4	2,04	14,0
grupo3	57-62	8	1,94	9,13
grupo4	63-68	9	2,08	17,50
grupo5	69-74	8	2,18	22,00

**Tabla 6.8: Los IC 95% de Bonferroni en el grupo diabético.**

Comparaciones	Diferencia	± Límites
grupo1 - grupo2	-11,50	27,63
grupo1 - grupo3	-6,63	26,21
grupo1 - grupo4	-15,00	26,05
grupo1 - grupo5	-19,50	26,21
grupo2 - grupo3	4,88	15,13
grupo2 - grupo4	-3,50	14,85
grupo2 - grupo5	-8,00	15,13
grupo3 - grupo4	-8,38	12,01
grupo3 - grupo5*	-12,88	12,36
grupo4 - grupo5	-4,50	12,01

\* Diferencia estadísticamente significativa

#### 6.5.4. Comparación del tamaño del disco del halo según la duración de la diabetes

Con el fin de comparar el tamaño del disco del halo en relación con la duración de la diabetes, se clasificó la duración de la diabetes en cinco grupos: 4 - 7 años, 8 - 11 años, 12 - 15 años, 16 - 19 años y mayor o igual a 20 años. El quinto grupo ( $\geq 20$  años) fue puesto por el bien de la clasificación pero no hubo duración mayor de veinte años (duración de la diabetes en el estudio fue de 4 - 20 años). El sexto grupo fue el grupo control (0 años).

No se encontró ninguna diferencia significativa en el tamaño del disco del halo en relación con la duración de la diabetes (prueba de Kruskal-Wallis = 8,12,  $p = 0,15$ ). La clasificación de la duración de la diabetes y su rango medio correspondiente se muestran en la tabla 6.9; la prueba post hoc de Bonferroni no mostró diferencias significativas entre los subgrupos de la duración de la diabetes.

**Tabla 6.9: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco del halo según la duración de la diabetes.**

Grupo	Duración de la diabetes (años)	n*	Rango medio
grupo1	4-7	17	37,85
grupo2	8-11	8	49,44
grupo3	12-15	2	34,00
grupo4	16-19	2	28,75
grupo5	$\geq 20$	1	26,50
grupo 6	0	37	29,38
* controles (0) = 37; diabéticos = 30			

### 6.5.5. Comparación del tamaño del halo según la HbA1c

Con el fin de comparar el tamaño del disco del halo en relación con la HbA1c, se subdividió la HbA1c en seis grupos: grupo 1: 5,0 - 5,6%, grupo 2: 5,7 - 6,3%, grupo 3: 6,4 - 7,0%, grupo 4: 7,1 - 7,7%, grupo 5: 7,8 - 8,4%, and grupo 6: 8,5 - 9,1% (tabla 6.10).

Se encontró una diferencia significativa en el tamaño del disco del halo en relación con la HbA1c en la muestra total (Kruskal-Wallis = 12,83,  $p = 0,03$ ), pero no se encontró ninguna diferencia significativa en el tamaño del disco del halo en relación con la HbA1c en el grupo de diabéticos.

**Tabla 6.10: Prueba de Kruskal-Wallis para el tamaño del disco del halo según la HbA1c en la muestra total.**

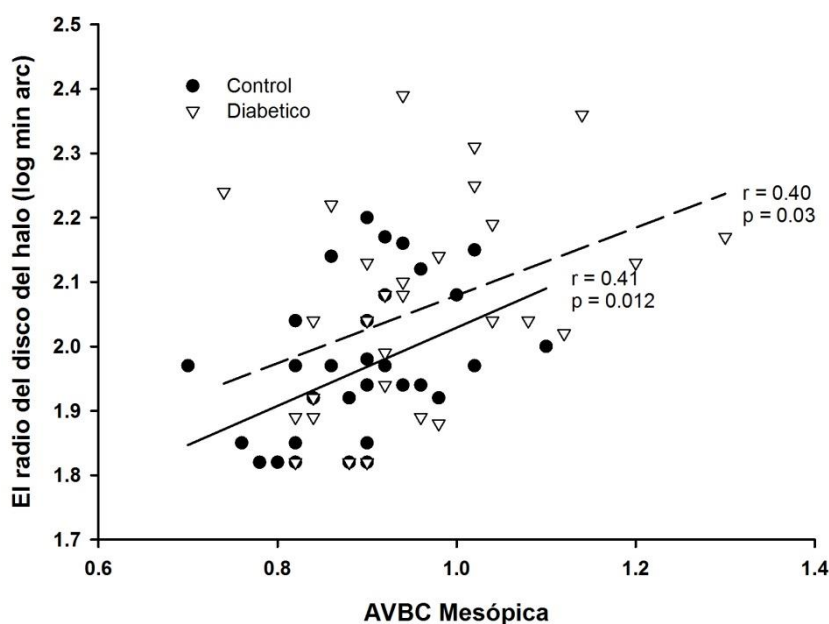
Grupo		clasificación de la HbA1c	Media	n = 67	Rango medio
Control	grupo1	5,0 - 5,6	1,94	16	25,75
	grupo2	5,7 - 6,3	1,98	25	30,94
Diabético	grupo3	6,4 - 7,0	2,08	15	45,83
	grupo4	7,1 - 7,7	2,04	7	36,43
	grupo5	7,8 - 8,4	2,15	3	48,00
	grupo 6	8,5 - 9,1	1,82	1	6,00

#### **6.5.6. Correlación entre el tamaño del halo y la AV**

Se analizaron las correlaciones entre el tamaño del disco del halo y la AV usando el análisis de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante (Forward stepwise multiple linear regression analysis) para conocer las asociaciones independientes de la AV fotópica y mesópica de alto y bajo contraste, con el tamaño del disco del halo en los grupos de control y de los diabéticos.

### 6.5.6.1. Correlación entre el tamaño del halo y la AV en el grupo control

Como se muestra en el análisis de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante la disminución en la AVBC mesópica se asoció de forma independiente con el aumento del tamaño del disco del halo en el grupo control ( $R^2 = 16,7\%$ ,  $F_{(1,36)} = 7,01$ ,  $p = 0,012$ ). En la figura 6.3 se muestra un gráfico de la correlación entre el halo de disco y la AVBC mesópica. Aunque el grupo de diabéticos muestra una correlación significativa entre el halo de disco y la AVBC mesópica ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,03$ ), los resultados de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante no demostraron ninguna asociación independiente entre el tamaño del disco del halo y la AVBC mesópica.



**Figura 6.3: El radio del disco del halo respecto a la AVBC mesópica en los dos grupos.**

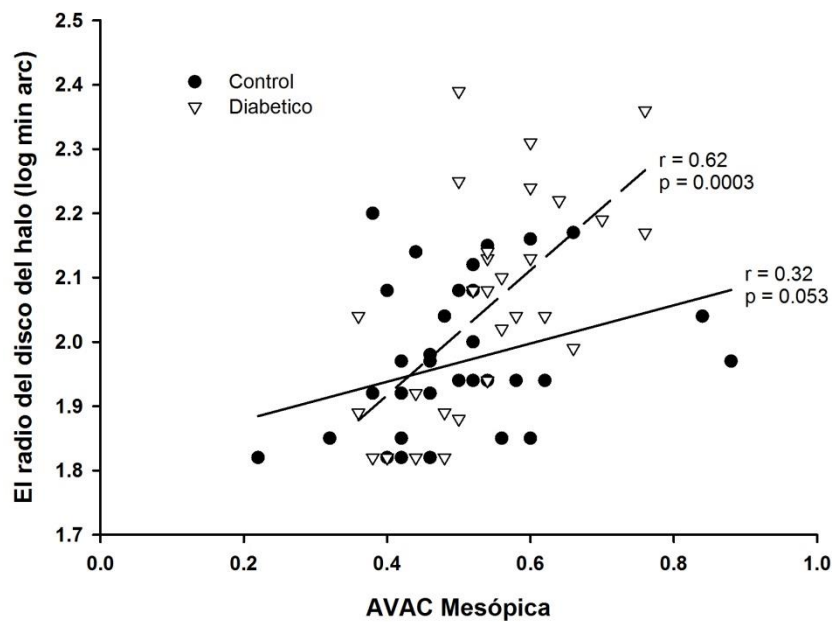
AVBC: agudeza visual de bajo contraste; control (línea continua), diabéticos (línea discontinua).

En el grupo de control, el tamaño del disco del halo ( $\text{Log arcmin}$ ) =  $1,42 + 0,61 \times \text{AVBC mesópica}$



### 6.5.6.2. Correlación entre el tamaño del halo y la AV en el grupo de diabéticos

Como se muestra el análisis de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante la disminución en la AV mesópica de alto contraste (AVAC) se asoció de forma independiente con el aumento del tamaño del disco del halo en el grupo de diabéticos ( $R^2 = 38,0\%$ ,  $F_{(1,29)} = 17,3$ ,  $p = 0,0003$ ) (Figura 6.4).



**Figura 6.4: El radio del disco del halo respecto a la AVAC mesópica en el grupo de diabéticos.**

AVAC: agudeza visual de alto contraste; control (línea continua), diabéticos (línea discontinua).

En el grupo de los diabéticos, el tamaño del disco del halo ( $\text{Log arcmin}$ ) =  $1,53 + 0,97 \cdot \text{AVAC mesópica}$

### 6.5.7. La capacidad diagnóstica del tamaño del disco del halo y la AV mesópica

Se analizó la capacidad diagnóstica del disco del halo y de la AV mesópica mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) ROC. La ABC fue estadísticamente significativa para el tamaño del disco del halo, la AVAC y AVBC mesópica (0,66, 0,72, 0,65, respectivamente) (Tabla 6.11). Se compararon las ABC's del tamaño del disco del halo y la AV mesópica de alto y bajo contraste y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las ABC's de las tres mediciones (Tabla 6.11). Esto indica que las tres mediciones tienen una buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre los sujetos sanos y los sujetos diabéticos de tipo 2 sin retinopatía. Para diferenciar entre los controles (sanos) y los diabéticos, los puntos de corte fueron:  $> 1,99$ ,  $> 0,47$  y  $> 0,90$  para el tamaño del disco del halo y la AVAC y AVBC mesópica, respectivamente. En la tabla 6.12, se muestra la sensibilidad y la especificidad de los tres puntos de corte. La representación gráfica de las ABC's para las tres mediciones se muestra en la figura 6.5.

**Tabla 6.11: Áreas bajo la curva ROC para el tamaño del halo y la AV mesópica.**

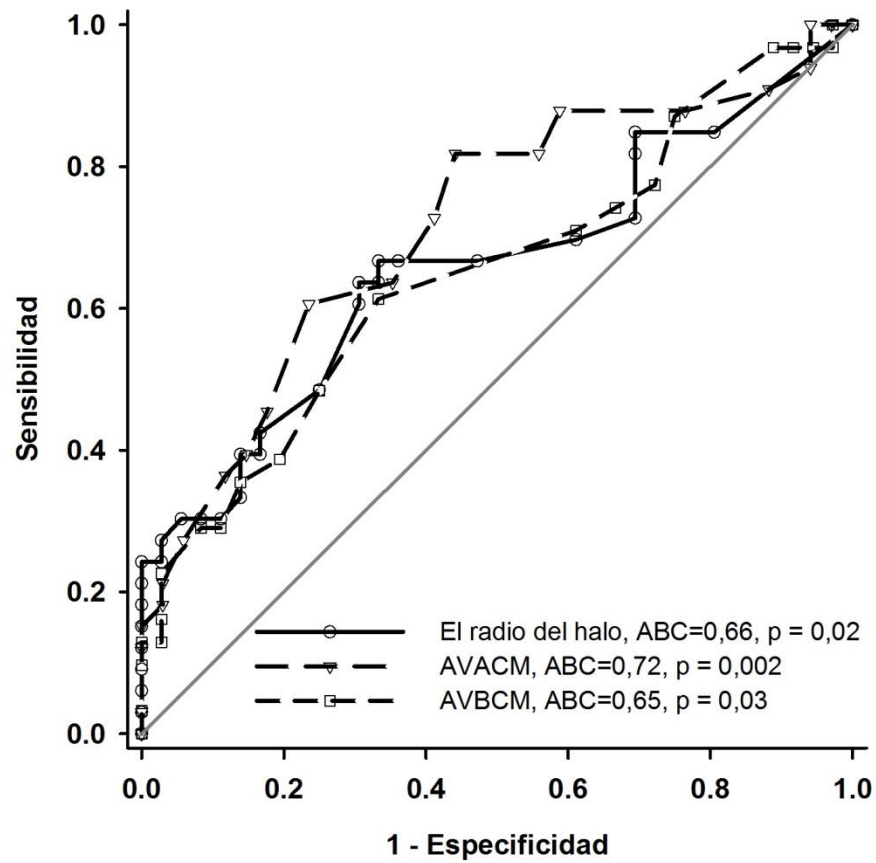
	ABC ( $\pm$ EE)	IC 95%	P-valor	Diferencia entre las ABC's
Tamaño del halo	0,66 ( $\pm$ 0,07)	0,53 - 0,79	0,02	
AV	AVAC 0,72 ( $\pm$ 0,06)	0,59 - 0,84	0,002	P > 0,05
mesópica	AVBC 0,65 ( $\pm$ 0,07)	0,52 - 0,78	0,03	

AVAC: agudeza visual de alto contraste; AVBC: agudeza visual de bajo contraste; ABC: área bajo la curva; EE: error estándar; IC 95%: intervalo de confianza de 95%

**Tabla 6.12: Los puntos de corte, sensibilidad y especificidad para el tamaño del halo y la AV mesópica.**

	Punto de corte	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
Tamaño del disco del halo (log arcmin)	$> 1,99$	66,7 (48,2-82,0)	66,7 (48,2-82,0)
AV	$> 0,47$	81,8 (64,5-93,0)	55,9 (37,9-72,8)
mesópica (logMAR)	$> 0,90$	61,3 (42,2-78,2)	66,7 (49,0-81,4)

AVAC: agudeza visual de alto contraste; AVBC: agudeza visual de bajo contraste; IC 95%: intervalo de confianza de 95%



**Figura 6.5: La curva ROC para el tamaño del halo y la AV mesópica.**

ABC: área bajo la curva; AVACM: agudeza visual alto contraste mesópica; AVBCM: agudeza visual bajo contraste mesópica.

## **6.6. Discusión**

### **6.6.1. Diferencia en la media del tamaño del disco del halo entre los dos grupos**

Los hallazgos del presente estudio mostraron un aumento en el tamaño del disco del halo que fue estadísticamente significativo en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía y con un nivel de glucosa controlado y buena AV estándar. No se encontró ningún estudio que midiera el tamaño del disco del halo en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

### **6.6.2. Comparación del tamaño del disco del halo entre subgrupos de edad**

Se encontró que el envejecimiento afectó al aumento del tamaño de halo, es decir que el tamaño del halo será más grande con la edad avanzada y esto concuerda con los resultados de un estudio previo.<sup>143</sup> Cuando se comparó el tamaño del disco del halo en cada grupo por separado, el grupo control mostró sólo un tamaño del disco del halo que es significativamente mayor en el grupo de 57-62 años que en el grupo de 51-56 años (1,99 vs 1,84 log arcmin,  $p < 0,05$ ). En el grupo de diabéticos se encontró un tamaño del disco del halo que fue significativamente mayor en el grupo de edad 69-74 años que en el grupo de 57-62 años (2,18 vs 1,94). No se encontraron estudios previos que compararon el aumento del tamaño del halo en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

La media del tamaño del disco del halo y su rango en el grupo de control fueron inferiores a los de estudios previos en sujetos sanos (Tabla 6.13).<sup>4, 7, 13</sup> En comparación con los sujetos sanos, en el presente estudio; Puell et al.<sup>143</sup> tenían en su estudio un mayor tamaño muestral, una media de edad más joven y con un rango más amplio. Por el contrario, Palomo-Álvarez

et al.<sup>219</sup> tenían una media de edad mayor y se incluyeron sujetos mayores de 70 años (rango de edad 58-76 años en comparación con el presente estudio 48-70).

**Tabla 6.13: Estudios previos del tamaño del halo en sujetos sanos que se comparan con el presente estudio.**

Autor, año	n	Edad (rango) años	Media del tamaño del disco del halo $\pm$ DE (rango)	
			Log <sub>arcmin</sub>	arcmin [grados°]
Puell et al., 2013 <sup>143‡</sup>	147	48,2 $\pm$ 16,2 (20-77)	----	111,6 $\pm$ 39,8 (66-220) [1,86 $\pm$ 0,70 (1,1-3,7)°] Grupos de edad: (50-59)=113,5 $\pm$ 37,5 (60-69)=139,4 $\pm$ 40,2 (70-79)=160,4 $\pm$ 35,5
Puell et al., 2014 <sup>222‡</sup>	51	29,3 $\pm$ 7,5 (20-43)	----	201,6 $\pm$ 42,7 [(3,4 $\pm$ 0,71°)]
Palomo-Álvarez et al., 2015 <sup>219‡</sup>	31	66,06 $\pm$ 5,43 (58-76)	2,10 $\pm$ 0,16 (1,81, 2,4)	----
			1,96 $\pm$ 0,12 (1,82-2,20) (mediana = 1,94)	95,9 $\pm$ 26,9 (66,0-159,5) (mediana = 88,0) [1,60 $\pm$ 0,45 (1,1-2,66) (mediana = 1,47) °]
Presente estudio <sup>‡</sup>	36	60,6 $\pm$ 5,4 (48-70)	Grupos de edad: (45-50)= 1,90 $\pm$ 0,07 (51-56)=1,84 $\pm$ 0,04 (57-62)= 1,99 $\pm$ 0,03 (63-68)= 1,99 $\pm$ 0,03 (69-74)= 2,16 $\pm$ 0,10	Grupos de edad: (45-50)= 79,8 $\pm$ 17,0 (51-56)=69,7 $\pm$ 9,8 (57-62)= 101,6 $\pm$ 6,2 (63-68)= 100,3 $\pm$ 6,7 (69-74)= 143,0 $\pm$ 24,1
‡: 1 cd/m <sup>2</sup> ; ‡: 5 cd/m <sup>2</sup>				

Los resultados del aumento en el tamaño del disco del halo en los diabéticos pueden ser atribuidos a la presencia precoz de cataratas, ya que el proceso de formación de cataratas se acelera en los diabéticos y es más pronunciado con la progresión de la retinopatía<sup>223</sup> especialmente cuando hay una hiperglucemia sostenida que afectará al metabolismo del cristalino<sup>224</sup> y a un aumento en el tamaño del disco del halo.<sup>219</sup> Sin embargo, el nivel de glucosa en el grupo de diabéticos en el presente estudio se había controlado bien y los sujetos control y los diabéticos tenían una media del tamaño del disco del halo que fue menor (controles: 1,96 $\pm$ 0,12, [rango 1,82, 2,2; mediana =1,94]; diabéticos: 2,06 $\pm$ 0,17, [rango 1,82, 2,39; mediana = 2,04]) que el reportado por Palomo-Álvarez et al. en sujetos sanos y aquellos con cataratas, respectivamente (2,10 $\pm$ 0,16 [rango:1,81, 2,40]; 2,40 $\pm$ 0,18, [rango: 1,88, 2,60]).<sup>219</sup> Por lo tanto, se excluye la posibilidad del efecto de la catarata en los resultados del presente estudio, dado que tampoco se encontró ninguna diferencia entre los controles y los diabéticos en la SC en las frecuencias espaciales bajas (la sección 5 de la tesis) y los tipos de

cataratas causan una reducción en la sensibilidad al contraste en todas las frecuencias espaciales.<sup>225</sup> Se concluye que, en el presente estudio los diabéticos tipo 2 sin retinopatía muestran significativamente un tamaño del disco del halo que es  $0,44^\circ$  ( $0,10 \log_{\text{arcmin}}$ , o,  $26,6 \text{ arcmin}$ ) mayor que los controles.

#### **6.6.3. Comparación del tamaño del disco del halo en relación con la duración de la diabetes**

El tamaño del disco del halo no fue relacionado con la duración de la diabetes. No se encontró ningún estudio que midiera el tamaño del disco del halo en los diabéticos para comparar tal correlación como en el presente estudio.

#### **6.6.4. Comparación del tamaño del disco del halo en relación con subgrupos de la HbA1c**

El tamaño del disco del halo estaba relacionado con la HbA1c en la muestra total pero no se encontró ninguna relación en el grupo de diabéticos. No se encontró ningún estudio que midiera el tamaño del disco del halo en los diabéticos para comparar tal correlación como en el presente estudio.

### **6.6.5. Correlación entre el tamaño del disco del halo y la AV mesópica**

En el presente estudio la disminución en la AVBC mesópica fue asociada independientemente con un aumento en el tamaño del disco del halo en el grupo control. Esto concuerda con los resultados de un estudio previo que mostró la misma correlación entre tamaño de halo y la AVBC mesópica.<sup>222</sup>

En el grupo de diabéticos del presente estudio, la AVAC mesópica fue asociada independientemente con un aumento del tamaño del disco del halo. No se encontró ningún estudio que midiera el tamaño del disco del halo en los diabéticos para comparar tal correlación como en el presente estudio.

Como se ha excluido la suposición de la posibilidad de cataratas anteriormente y también como la AV refleja la función de la retina central, sería de esperar que la correlación entre la disminución en AVAC mesópica y el aumento en el tamaño del disco del halo reflejara una implicación en el nivel de la retina más que en los medios oculares. Esto significa que el aumento en el tamaño del disco del halo que fue encontrado en los diabéticos en el presente estudio se debe al daño temprano a la retina neural antes de la aparición de la retinopatía,<sup>221</sup> en este caso en los fotorreceptores dado su papel en la AV central. Esta suposición fue basada en las conclusiones de un estudio reciente por Hwang et al.<sup>221</sup> que midió el straylight intraocular en pacientes diabéticos con y sin retinopatía en los ojos pseudofáquicos y se concluyó que el nivel de dispersión de luz fue mayor en sujetos diabéticos sin retinopatía (después de la operación de cataratas) en comparación con los sujetos sanos, lo cual presenta la dispersión de luz como un factor de riesgo en la diabetes y muestra su sensibilidad para detectar el daño temprano causado por la diabetes en la retina antes de la aparición de la retinopatía.<sup>221</sup> Principalmente, el straylight y el tamaño del disco del halo son dos pruebas visuales diferentes<sup>219, 222</sup> que miden aspectos relacionados con la calidad de visión en las lentes intraoculares<sup>220, 226-228</sup> antes y después de la cirugía de cataratas. Sin embargo, los

resultados del presente estudio y el de Hwang et al.<sup>221</sup> sugieren que la luz dispersada, en los dos mediciones del straylight y del tamaño del halo, están involucrado en el nivel retiniano en los diabéticos.

#### **6.6.6. La capacidad diagnóstica del tamaño del disco del halo y la AV mesópica**

La capacidad diagnóstico del tamaño del disco del halo y de la AV mesópica para diferenciar entre los sujetos sanos y los sujetos diabéticos sin retinopatía fue bastante buena. Aunque no se encontraron diferencias significativas en la ABC de las tres mediciones, la AV mesópica de alto contraste mostró el mayor valor de la ABC y la sensibilidad más alta. No se encontró ningún estudio que evaluara la capacidad diagnóstica del tamaño del disco del halo y de AV mesópica en diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

### **6.7. Conclusiones**

En conclusión, los diabéticos tipo 2 sin retinopatía y con buen nivel de AV estándar muestran un tamaño del disco del halo que es mayor que los controles y que se correlaciona con los cambios en el nivel glucémico. La asociación independiente significativa entre la AV mesópica y el tamaño del disco del halo puede sugerir que el tamaño del halo esté relacionado con los primeros cambios neuroretinianos que preceden a la retinopatía. Además, el tamaño del disco del halo y la AV mesópica tienen la misma capacidad diagnóstica para detectar la disfunción visual precoz en diabéticos tipo 2 sin retinopatía.



## **7. El campo visual y su capacidad diagnóstica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía usando la perimetría de tecnología de duplicación de frecuencia (FDT)**

### **7.1. Resumen**

#### **Objetivo**

Investigar el cambio en el campo visual (CV) y evaluar su capacidad diagnóstica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía utilizando la perimetría FDT.

#### **Métodos**

Se reclutó un total de 29 controles y 17 diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Se examinó un ojo de cada sujeto con la perimetría FDT utilizando el programa del umbral completo C-20. Se compararon la media de la sensibilidad de cada localización del CV, la desviación media (DM), la desviación estándar del patrón (DEP) y la duración de la prueba entre los dos grupos. Se calculó el área bajo la curva (ABC) de la curva ROC para evaluar el valor diagnóstico de la perimetría FDT.

#### **Resultados**

La media de la sensibilidad de algunas localizaciones del CV fueron significativamente reducidas en el grupo diabético. No hubo diferencia en la DM entre los dos grupos. La DEP fue significativamente peor en los diabéticos que en los controles ( $t_{(44)} = 2,13$ ,  $p = 0,04$ ). No hubo diferencia en el tiempo de la prueba. Los valores de ABC para DM y DEP fueron 0,31 y 0,74, respectivamente y el punto de corte de la DEP fue  $> 3,63$  decibelios.

#### **Conclusión**

La perimetría FDT fue capaz de detectar la disminución temprana en la sensibilidad de las localizaciones del CV en diabéticos tipo 2 sin retinopatía, utilizando el índice de DEP para diferenciar entre los sujetos sanos y los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Esto refleja su utilidad como una herramienta clínica en la detección de la disfunción retiniana temprana en los diabéticos tipo 2 antes de la aparición de la retinopatía.

## 7.2. Introducción

La progresión de la retinopatía diabética tiene un efecto directo sobre la calidad de la visión en los diabéticos, y con el tiempo, causará problemas relacionados con visión, tales como disminución en la visión central y periférica.<sup>229</sup> Por lo tanto, sería de esperar que en los diabéticos con retinopatía hubiera cambios del campo visual (CV). Algunos estudios mostraron pérdidas localizadas de la sensibilidad del CV en los diabéticos con retinopatía diabética de fondo<sup>230, 231</sup> y con edema macular clínicamente significativo.<sup>232</sup> Sería de esperar también que hubiera disminuciones localizadas de la sensibilidad en algunas localizaciones del CV en los diabéticos sin retinopatía,<sup>164</sup> lo que sugiere un daño neurosensorial retiniano antes de la aparición de cualquier retinopatía.<sup>58, 159</sup> Estos resultados fueron concluidos para el “sistema de s-cono periférico” y la “sensibilidad cromática” utilizando el estímulo azul sobre amarillo (puntos azules sobre un fondo Amarillo; la Perimetría Automatizada de Longitud de Onda Corta-PALOC [SWAP en inglés]) y la perimetría blanco-blanco usando el analizador del CV de Humphrey.<sup>230-232</sup>

Aunque el consenso de los estudios previos estaba de acuerdo con las disminuciones localizadas de la sensibilidad en el CV en los diabéticos, el énfasis en estos estudios fue en las pérdidas en el CV en diabéticos con retinopatía<sup>230-232</sup> o diabéticos sin retinopatía que fueron seguidos y luego desarrollaron retinopatía,<sup>233</sup> y por lo tanto las conclusiones de estos estudios fueron generalizadas y centradas en la progresión de la retinopatía.

La diferencia entre los instrumentos del CV y/o estímulos utilizados para detectar pérdidas de la sensibilidad en el CV sería una fuente de variabilidad cuando se comparen los resultados entre los diferentes instrumentos: algunos instrumentos mostrarían una pérdida en un punto en el CV mientras que otros instrumentos no.<sup>231</sup> Otro aspecto es el tipo de diabetes, ya que algunos estudios estudiaron los diabéticos tipo 1<sup>230, 234</sup> y los demás los diabéticos tipo 2,<sup>231</sup> ya que hay una diferencia en la naturaleza de la fisiopatología de la diabetes tipo 1 y tipo 2.<sup>178</sup>

Por lo tanto, no hay información suficiente sobre las pruebas del CV y su capacidad diagnóstica en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Esto sería útil para detectar clínicamente los cambios tempranos en la retina antes de la aparición de retinopatía con una técnica rápida y fiable como la perimetría de tecnología de duplicación de frecuencia (FDT) y evaluar su capacidad diagnóstica para diferenciar entre los diabéticos tipo 2 sin retinopatía y los sujetos sanos.<sup>235</sup>

La naturaleza del diseño del estímulo en la perimetría FDT (una rejilla de con frecuencia espacial baja modulada a alta frecuencia temporal<sup>235</sup>) permite la evaluación de la función retiniana interna.<sup>22, 89, 160</sup> Por tanto, el objetivo de este estudio es investigar el cambio en el CV utilizando la perimetría FDT y evaluar su capacidad diagnóstica en diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

### **7.3. Métodos**

#### **7.3.1. Sujetos**

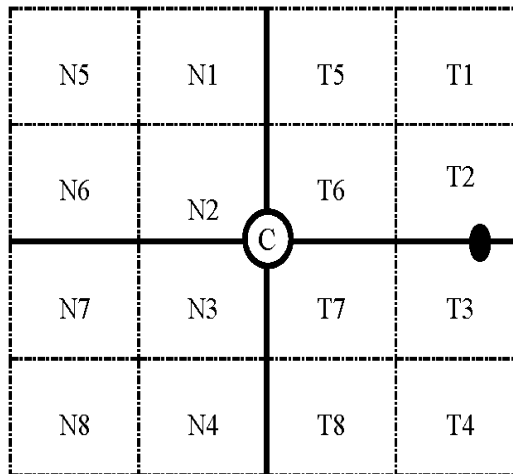
Se reclutó un total de cuarenta y seis sujetos: veintinueve controles normales (15 hombres y 14 mujeres) y diecisiete diabéticos tipo 2 sin retinopatía (10 hombres y 7 mujeres).

#### **7.3.2. Procedimiento de selección y criterios de inclusión**

El proceso de selección y los criterios de inclusión están descritos en las secciones 3.4 y 3.5.

#### **7.3.3. La perimetría de tecnología de duplicación de frecuencia (FDT)**

Se utilizó la perimetría de tecnología de duplicación de frecuencia (FDT) (Welch Allyn Inc., Skaneateles, Nueva York, EE.UU., Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, EE.UU.) para examinar el CV. Las condiciones de iluminación del laboratorio fueron bajas. El perímetro FDT tiene las ventajas de ser fiable, fácil de administrar e interpretar y no se ve afectado por el error refractivo o la catarata.<sup>148, 162</sup> La perimetría FDT mide los 20° del CV central. Se utilizó el programa de umbral completo C-20 pero antes de empezar la medida se examinó con el programa de screening. Se dividieron las localizaciones del CV en 17; central (C) dentro de 5° (región macular), 8 nasales (N1, N2,...N8) y 8 temporales (T1, T2, ...T8)<sup>151, 164, 236</sup> y cada cuadrado de los 8 nasales y 8 temporales tiene una área de 10° x 10°.<sup>236</sup> Se determinó el contraste mínimo necesario para detectar el estímulo en cada localización del CV usando el método escalera de búsqueda binaria modificada (MOBS) (sección 1.5.4).<sup>153</sup>



**Figura 7.1: Ilustración de las 17 localizaciones del CV.**

(N: el campo nasal; C: área central 5°; T: el campo temporal; Redibujada de: Adams et al.<sup>236</sup> y Johnson et al.<sup>151</sup>)

### 7.3.3.1. Índices globales

La desviación media (DM) y la desviación estándar del patrón (DEP) son los índices globales que se utilizaron para diferenciar entre un CV normal y uno defectuoso.<sup>162</sup> La DM es la media del aumento o disminución en el CV en general, y la DEP mide el cambio en diferentes localizaciones del CV.<sup>163</sup> Se compararon los valores de la DM y de la DEP de cada sujeto en referencia de la base de datos de sujetos normales establecida por la edad en el instrumento.<sup>163</sup>

### **7.3.3.2. Errores de fijación y puntos de falsos negativos y positivos**

Se consideraron fiables los resultados del FDT cuando no había más de 1 de 6 errores de fijación (16%), no más de 1 de 6 (16%) y no más de 1 de 3 (33%) de las respuestas falsa positivas y negativas, respectivamente y, si no, se repitió la perimetría FDT.<sup>164</sup>

La respuesta de falsa positiva es cuando el sujeto aprieta el botón de la respuesta aunque no haya estímulo presentado, y la respuesta de falsa negativa es cuando el sujetos no responde a la presentación del estímulo debido al cansancio o/y falta la atención.<sup>113, 237</sup>

### **7.3.4. La duración de la prueba del campo visual**

Se comparó el tiempo de examen entre el grupo control y el grupo diabético.

## **7.4. Análisis de datos**

Se utilizó la media  $\pm$  desviación estándar (DE) para comparar entre el grupo control y de los diabéticos y se incluyeron también el mínimo y el máximo en las tablas de las variables analizadas. Los valores comparados fueron la DM, la DEP y la media de cada localización en el CV. Se calculó el área bajo la curva (ABC) de las curvas Característica Operativa del Receptor (ROC) trazadas para DM y DEP, para evaluar la capacidad diagnóstica de la perimetría FDT para diferenciar entre sujetos sano y sujetos diabéticos tipo 2 sin retinopatía. El nivel de significación utilizado fue de  $p < 0,05$ .

Se utilizaron el software estadístico SPSS versión 22 para Windows (SPSS Inc., IBM, Somers, NY) y el software de Statgraphics Centurion versión 17.1.08 (Statpoint Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, EE.UU), para realizar el análisis de datos. Se utilizó también el software de SigmaPlot 11 software (Systat Software, Inc., Chicago, IL) para realizar los gráficos.

## 7.5. Resultados

### 7.5.1. Datos demográficos de la muestra de sujetos

La tabla 7.1 muestra las características generales del grupo de control y los diabéticos. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la edad, el género, AVMC y el ESRx. La HbA1c fue mayor en los diabéticos en comparación con el grupo control (HbA1c: prueba U de Mann-Whitney = 15,0;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 7.1: Datos demográficos de la muestra de sujetos.**

	Media $\pm$ DE, (min., max.)		p-valor
	Controles (n=29)	Diabéticos (n=17)	
Género (h / m)	15 / 14	10 / 7	1,00 <sup>†</sup>
Edad (años)	60,76 $\pm$ 4,80 (52, 68)	63,41 $\pm$ 5,56 (54, 71)	0,10 <sup>‡</sup>
AVMC (decimal)	1,16 $\pm$ 0,15 (1,00, 1,50)	1,08 $\pm$ 0,10 (1,00, 1,20)	0,09 <sup>‡</sup>
ESRx (dioptrías)	- 0,02 $\pm$ 1,81 (-4,37, +3,00)	- 0,34 $\pm$ 2,21 (-4,62, +2,13)	0,59 <sup>‡</sup>
Duración de la diabetes (años)	---	8,35 $\pm$ 4,83 (4, 20)	---
HbA1c (%)	5,65 $\pm$ 0,31 (5,1, 6,3) (mediana = 5,7)	6,68 $\pm$ 0,60 (5,9, 7,8) (mediana = 6,5)	< 0,001 <sup>§</sup>
IMC [Kg/(m) <sup>2</sup> ]	26,79 $\pm$ 3,28 (20, 37)	27,35 $\pm$ 3,84 (19, 3)	0,60 <sup>‡</sup>

†: Prueba de chi-cuadrado de Pearson; ‡: prueba T de student para muestras independientes; §: Prueba U de Mann-Whitney.

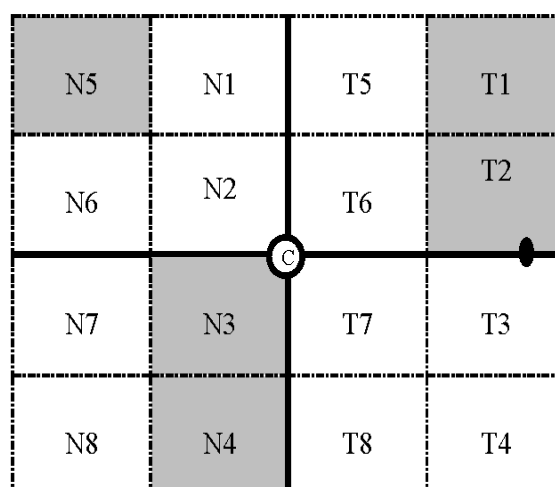
## 7.5.2. La media de la sensibilidad de las localizaciones del campo visual

Hubo diecisiete ubicaciones en el CV central 20°: el central foveal 5°, ocho ubicaciones nasales y ocho ubicaciones temporales. La tabla 7.2 muestra la media  $\pm$  DE y la mediana de las diecisiete ubicaciones del CV. Se mostró una diferencia significativa entre los grupos controles y de los diabéticos en algunas ubicaciones del CV (las ubicaciones en el CV con un sombreado gris mostradas en la figura 7.2).

**Tabla 7.2: La media de la sensibilidad de las localizaciones del CV en los dos grupos.**

Localización del CV		Media $\pm$ DE (min, max); [mediana] (en decibelios: dB)		p-valor†
		Controles (n=29)	Diabéticos (n=17)	
Fóvea	F	27,72 $\pm$ 2,83 (22, 33); [29]	26,77 $\pm$ 3,65 (19, 33); [26]	0,29
	N1	26,21 $\pm$ 3,60 (19, 36); [26]	24,06 $\pm$ 3,15 (18, 29); [24]	0,06
Nasal	N2	27,41 $\pm$ 3,01 (23, 36); [28]	27,94 $\pm$ 1,52 (26, 31); [28]	0,49
	N3	27,03 $\pm$ 3,05 (21, 33); [28]	25,18 $\pm$ 2,74 (22, 31); [26]	0,04*
	N4	25,83 $\pm$ 3,67 (18, 32); [28]	23,41 $\pm$ 4,17 (13, 30); [24]	0,04*
	N5	25,52 $\pm$ 2,85 (21, 31); [27]	23,59 $\pm$ 3,48 (18, 31); [23]	0,04*
	N6	26,52 $\pm$ 2,85 (19, 32); [26]	26,65 $\pm$ 2,55 (22, 31); [26]	0,94
	N7	26,45 $\pm$ 3,40 (19, 33); [26]	25,53 $\pm$ 2,90 (22, 31); [25]	0,34
	N8	23,90 $\pm$ 2,90 (19, 29); [24]	23,94 $\pm$ 3,36 (21, 30); [23]	0,90
	T1	24,62 $\pm$ 3,36 (20, 32); [24]	22,06 $\pm$ 3,70 (17, 30); [21]	0,02*
Temporal	T2	25,62 $\pm$ 3,70 (18, 32); [27]	23,00 $\pm$ 3,84 (17,30); [21]	0,02*
	T3	25,00 $\pm$ 2,75 (20,31); [25]	24,24 $\pm$ 4,05 (20, 34); [24]	0,24
	T4	25,93 $\pm$ 4,08 (17,38); [26]	25,18 $\pm$ 2,88 (21, 30); [25]	0,45
	T5	25,28 $\pm$ 3,40 (18, 31); [26]	24,41 $\pm$ 3,59 (18, 30); [24]	0,39
	T6	26,79 $\pm$ 3,47 (19, 33); [28]	25,88 $\pm$ 3,52 (22, 32); [26]	0,34
	T7	28,90 $\pm$ 2,86 (23, 36); [29]	27,18 $\pm$ 4,22 (19, 32); [27]	0,27
	T8	25,86 $\pm$ 3,48 (19, 33); [25]	25,53 $\pm$ 3,45 (18, 31); [25]	0,77

†: Prueba U de Mann-Whitney; \*: estadísticamente significativo



**Figura 7.2: Ilustración de la diferencia en la sensibilidad de las 17 localizaciones del CV.**

(las cuadradas con un sombreado gris muestran una disminución significativa de la sensibilidad de algunas localizaciones del CV; N: el campo nasal; C: área central 5°; T: el campo temporal; Redibujada de: Adams et al.<sup>236</sup> y Johnson et al.<sup>151</sup>)



### 7.5.3. Desviación media (DM) y desviación estándar del patrón (DEP)

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la DM entre los dos grupos. El grupo diabético mostró un aumento significativo en la DEP en comparación con el grupo control. Se muestran las diferencias de medias de la DM y de la DEP en la tabla 7.3, (T de student para muestras independientes).

**Tabla 7.3: La media de la DM y DEP en los dos grupos.**

Índice global	Media $\pm$ DE (min, max)		Media <sub>dif.</sub> $\pm$ EE <sub>dif.</sub>	IC <sub>dif.</sub> 95%		t <sub>(gl = 44)</sub>	p-valor
	Controles	Diabéticos		Inferior	Superior		
DEP	3,53 $\pm$ 0,64 (2,63, 5,05)	3,89 $\pm$ 0,36 (3,31, 4,65)	- 0,36	- 0,70	- 0,02	-2,13	0,039
DM	-1,92 $\pm$ 1,79 (-5,74, 2,31)	-2,87 $\pm$ 1,49 (-5,77, 0,35)	0,96	- 0,08	1,99	1,86	0,069

Media<sub>dif.</sub> $\pm$ EE<sub>dif.</sub>: diferencias de medias  $\pm$  error estándar de la diferencia; IC<sub>dif.</sub> 95%: intervalo de confianza de 95% para la diferencia; gl: grados de libertad.

#### 7.5.4. Errores de fijación y puntos de falsos negativos y positivos

No se encontró ningún error de fijación significativo ( $>1$  de 6 errores). También, no se encontró ninguna respuesta(s) falsa negativa o positiva en los dos grupos. La tabla 7.4 muestra los errores de fijación, respuestas falsas negativas y positivas en los dos grupos.

**Tabla 7.4: Errores de fijación, falsos negativos y positivos en los dos grupos.**

Paciente	Grupo	Error de fijación	Falso positivo	Falso negativo
1	Control	0	0	0
2	Control	0	0	0
3	Control	1	0	0
4	Control	0	0	0
5	Control	0	0	0
6	Control	0	0	0
7	Control	0	0	0
8	Control	0	0	0
9	Control	0	0	0
10	Control	0	0	0
11	Control	0	0	0
12	Control	0	0	0
13	Control	0	0	0
14	Control	1	0	0
15	Control	0	0	0
16	Control	0	0	0
17	Control	0	0	0
18	Control	1	0	0
19	Control	0	0	0
20	Control	0	0	0
21	Control	1	0	0
22	Control	0	0	0
23	Control	1	0	0
24	Control	0	0	0
25	Control	0	0	0
26	Control	0	0	0
27	Control	0	0	0
28	Control	0	0	0
29	Control	0	0	0
30	Diabético	0	0	0
31	Diabético	0	0	0
32	Diabético	0	0	0
33	Diabético	0	0	0
34	Diabético	0	0	0
35	Diabético	0	0	0
36	Diabético	0	0	0
37	Diabético	0	0	0
38	Diabético	1	0	0
39	Diabético	0	0	0
40	Diabético	0	0	0
41	Diabético	0	0	0
42	Diabético	0	0	0
43	Diabético	0	0	0
44	Diabético	1	0	0
45	Diabético	0	0	0
46	Diabético	0	0	0

### 7.5.5. La duración de la prueba del CV

La duración de la prueba del CV no mostró diferencia significativa entre los dos grupos (U de Mann-Whitney, Tabla 7.5).

Tabla 7.5: Tiempo de examen en los dos grupos.

Tabla 7.5: Tiempo de examen en los dos grupos.			
Duración (minutos)		U de Mann-Whitney	p-valor†
Mean ± SD (min, max)			
Controles	Diabéticos		
3,51 ± 0,29 (3,23, 4,25) mediana = 3,42	3,50 ± 0,31 (3,15, 4,17) mediana = 3,42	228	0,67

### 7.5.6. La duración de la prueba del CV en relación con la duración de la diabetes y la HbA1c

No se encontró ninguna diferencia significativa en el tiempo de la prueba en relación con la duración de la diabetes (Kruskal-Wallis = 1,59,  $p = 0,81$ ). En cuanto a la hemoglobina glicosilada, tampoco se encontró ninguna diferencia significativa en el tiempo de la prueba en relación con los niveles de la HbA1c (Kruskal-Wallis = 4,14,  $p = 0,25$ ).

#### **7.5.7. Diferencia en la DM y la DEP según la duración de la diabetes.**

Con el fin de comparar la DM, la DEP y las sensibilidades de las ubicaciones del CV (central, nasal y temporal) en relación con la duración de la diabetes, se dividió la duración de la diabetes en cinco grupos; grupo 1: 4 - 7 años; grupo 2: 8 - 11 años; grupo 3: 12 - 15 años; grupo 4: 16 - 19 años; y el grupo 5:  $\geq 20$  años.

No se encontraron diferencias significativas en el grupo de diabéticos en la DM ( $F_{(5, 45)} = 0,90$ ,  $p = 0,49$ ), la DEP ( $F_{(5, 45)} = 1,13$ ,  $p = 0,36$ ) y las sensibilidades foveal ( $F_{(5, 45)} = 1,06$ ,  $p = 0,40$ ), nasal ( $F_{(5, 45)} = 1,10$ ,  $p = 0,42$ ) y temporal ( $F_{(5, 45)} = 0,90$ ,  $p = 0,43$ ) en relación con la duración de la diabetes.

### 7.5.8. Diferencia en la DM y la DEP en el grupo diabético según la HbA1c.

Con el fin de comparar la DM, la DEP y las sensibilidades de las ubicaciones del CV (central, temporal y nasal) en relación con la HbA1c, se subdividió la HbA1c en seis grupos: grupo 1: 5,0 - 5,6%, grupo 2: 5,7 - 6,3%, grupo 3: 6,4 - 7,0%, grupo 4: 7,1 - 7,7%, grupo 5: 7,8 - 8,4% y grupo 6: 8,5 - 9,1% (Tabla 7.6).

La DEP demostró una diferencia estadísticamente significativa en relación con la HbA1c [ $F_{(4, 45)} = 3,65$ ,  $p = 0,012$ ] y los diabéticos con la HbA1c 5,7- 6,3% y 6,4-7,0% y 7,8-8,4% (grupos 2, 3, y 5) tenían los valores de la DEP que fueron significativamente mayores en comparación con el grupo control (grupo 1: 5,0 - 5,6%) (Tabla 7.6). No se encontraron diferencias significativas en la DM ni las sensibilidades de las ubicaciones del CV (central, nasal y temporal) en relación con la HbA1c.

**Tabla 7.6: La DEP según la HbA1c.**

Tabla 7.3: La DER según la HbA <sub>1c</sub> .			
Grupo	HbA <sub>1c</sub>	n = 67	Media ± EE (límites del IC 95%)
Grupo1	5,0 - 5,6	12	3,22 ± 0,15 (3,01, 3,43)
Grupo2	5,7 - 6,3	23	3,77 ± 0,11 (3,62, 3,93)
Grupo3	6,4 - 7,0	8	3,84 ± 0,18 (3,57, 4,10)
Grupo4	7,1 - 7,7	2	3,85±0,37 (3,33, 4,37)
Grupo5	7,8 - 8,4	1	4,65 ± 0,52 (3,91, 4,37)
Grupo6	8,5 - 9,1	0	---
95% de la diferencia significativa mínima de Fisher (LSD)			
Comparaciones		Diferencias	± Límites
grupo1 – grupo2*		-0,55	0,37
grupo1 – grupo3*		-0,62	0,48
grupo1 – grupo5*		-1,43	1,09
* diferencia estadísticamente significativa			

### 7.5.9. La correlación entre la DEP y la HbA1c en la muestra total

La figura 7.3 muestra la asociación entre la DEP y la HbA1c. La DEP se correlacionó positivamente con la HbA1c en la muestra total ( $F_{(1,43)} = 16,21$ ,  $p = 0,0002$ ,  $R^2 = 27,9\%$ ), pero no se encontró ninguna correlación en el grupo de diabéticos ( $F_{(1,16)} = 0,87$ ,  $p = 0,37$ ,  $R^2 = 5,5\%$ ,  $r = 0,23$ ).

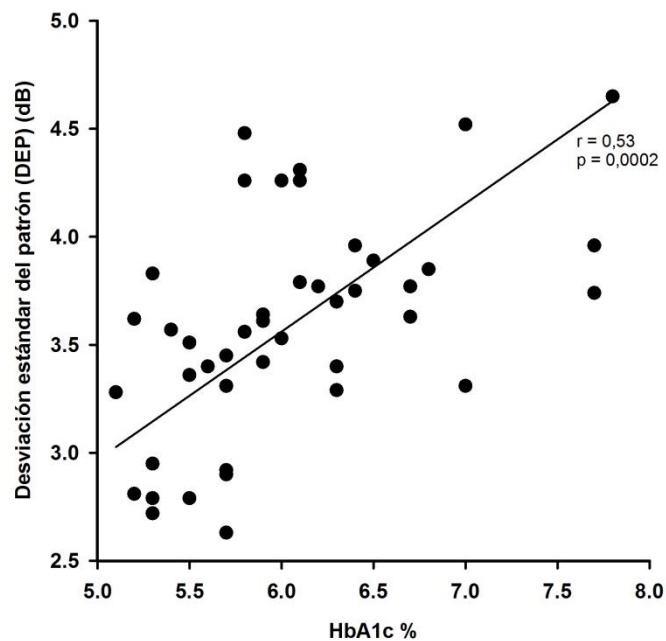


Figura 7.3: La correlación entre la DEP y la HbA1c en la muestra total.

$$(DEP = 1,17 + 0,40 \times HbA1c)$$

### 7.5.10. La capacidad diagnóstica de la perimetría FDT

Se calcularon las ABC de las curvas Característica Operativa del Receptor (ROC) para la DM y la DEP. El área bajo la curva (ABC) fue estadísticamente significativa para la DEP (0,74), mientras que no lo fue para la DM (0,31) (Tabla 7.7). Se compararon las áreas bajo la curva de la DEP y la DM y se encontró una diferencia entre la DEP y la DM que es estadísticamente significativa entre la ABC de la DEP y de la DM (Tabla 7.8). Esto indica que la DEP tiene una buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre los sujetos sanos y los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. El punto de corte para la DEP fue mayor de 3,63 dB (DEP > 3,63) con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 72%, (Tabla 7.9). La representación gráfica de la ABC para la DM y la DEP se muestra en la figura 7.4.

**Tabla 7.7: La ABC para la DM y la DEP.**

	ABC ( $\pm$ EE)	IC 95%	P-valor
DM	0,31 ( $\pm$ 0,08)	0,15 - 0,47	1,96
DEP	0,74 ( $\pm$ 0,07)	0,60 - 0,89	0,007

ABC: área bajo la curva; EE: error estándar; DM: desviación media; DEP: desviación estándar del patrón; IC 95%: intervalo de confianza de 95%

**Tabla 7.8: Diferencia entre la ABC de la DEP y de la DM.**

Diferencia en el ABC [DEP-DM] ( $\pm$ EE)	IC 95%	Z-valor	p-valor
0,43 ( $\pm$ 0,11)	0,22 - 0,65	3,95	< 0,0001

EE: error estándar; DM: desviación media; DEP: desviación estándar del patrón; IC 95%: intervalo de confianza de 95%

**Tabla 7.9: El punto de corte de la DEP, la sensibilidad y la especificidad.**

DEP (dB)		
Punto de corte	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad% (IC 95%)
> 3,63 dB	88 (63,6 - 98,5)	72 (52,8 - 87,3)

DEP: desviación estándar del patrón; IC 95%: intervalo de confianza de 95%

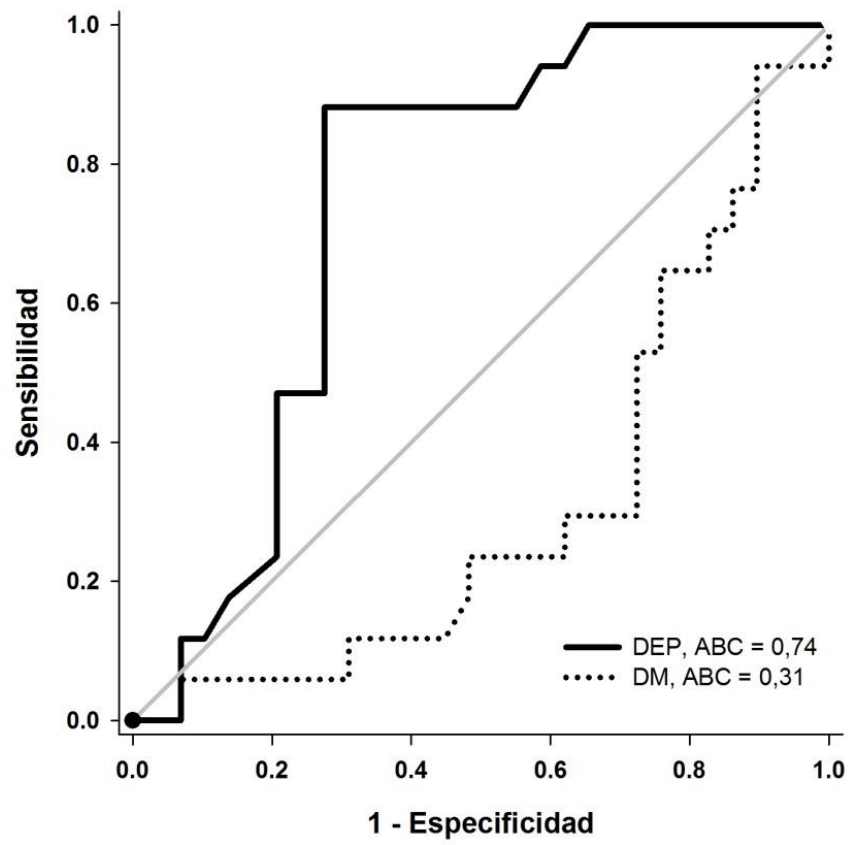


Figura 7.4: La curva de ROC para la DM y la DEP.



## **7.6. Discusión**

### **7.6.1. La disminución en la sensibilidad en las ubicaciones del campo visual**

Los resultados del presente estudio mostraron una disminución en algunas ubicaciones del CV y el defecto del CV no fue cuadrante específico, es decir, que no sigue ningún tipo de defecto en el CV. Sin embargo, hubo dos puntos temporales y un punto nasal con menor sensibilidad significativa en los cuadrantes superiores del CV y sólo dos puntos nasales en el campo inferior. Las áreas localizadas en el CV que mostraron una disminución de la sensibilidad en el presente estudio están de acuerdo con los estudios previos en relación con el daño neurosensorial que precede a la aparición de la retinopatía.<sup>58, 159</sup> Algunos estudios han demostrado que la región de la retina superior en los diabéticos es más susceptible al daño vascular en comparación con la región inferior de la retina.<sup>163, 203, 231, 238</sup> Otros, demostraron que las pérdidas localizadas de la sensibilidad en el CV fueron aparentes en los diabéticos en general, pero más pronunciadas en los sujetos diabéticos con retinopatía diabética de fondo<sup>230, 231</sup> y los sujetos con edema macular clínicamente significativo.<sup>232</sup> Estos resultados se obtuvieron para el “sistema de s-cono periférica” y la “sensibilidad cromática” usando el estímulo azul sobre un fondo amarillo (PALOC) y la perimetría blanco-blanco usando el analizador del CV Humphrey.<sup>230-232</sup> También, en PALOC, se sugirió que la causa de la pérdida localizada de la sensibilidad del CV con una sensibilidad foveal normal del “sistema de conos S” se debió a los problemas de la retina y no a los efectos de la coloración amarillenta del cristalino.<sup>231</sup> Realini et al.<sup>239</sup> usaron un método de puntuación para encontrar si hubo una diferencia entre los controles y los diabéticos con y sin retinopatía utilizando el programa C-20 en el perímetro FDT en el que la puntuación más alta significa un CV peor. Los diabéticos con y sin retinopatía mostraron una puntuación significativamente más alta (peor CV) que los controles, pero el tipo de diabetes no se especificó.<sup>239</sup> Aunque los estudios previos estaban de acuerdo en las disminuciones localizadas en la sensibilidad del CV en

diabéticos, sin embargo, los énfasis fueron en las pérdidas en la sensibilidad del CV relacionadas con la retinopatía,<sup>230-232</sup> o los diabéticos sin retinopatía que fueron seguidos y luego desarrollaron retinopatía.<sup>233</sup> Por lo tanto, las conclusiones de estos estudios fueron generalizadas y se centraron en el grupo con retinopatía lo que podría indicar que no se encontrará ninguna diferencia en el grupo sin retinopatía.

Las diferencias entre los instrumentos y/o los estímulos utilizados para detectar pérdidas en la sensibilidad del CV sería una fuente de variabilidad cuando se comparen los resultados entre los diferentes instrumentos. Algunos instrumentos mostrarían una pérdida en el CV mientras que otros no lo harían.<sup>231</sup> Otro aspecto es el tipo de diabetes o algunos estudios examinaron el CV en los diabéticos tipo 1<sup>230, 234</sup> y los demás examinaron los diabéticos tipo 2<sup>231</sup> ya que hay una diferencia en la naturaleza de la fisiopatología entre la diabetes tipo 1 y de tipo 2.<sup>178</sup>

## **7.6.2. Cambios de los índices globales de la perimetría FDT en los diabéticos**

### **7.6.2.1. Cambios en la desviación media**

En el presente estudio no se encontró ninguna diferencia significativa en la desviación media (DM) entre los controles y los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Algunos estudios mostraron una disminución en la DM que fue estadísticamente significativa, mientras que otros estudios no lo hicieron. Trick et al.<sup>163</sup> no mostraron ninguna disminución significativa de la DM para los diabéticos de tipo 1 y 2 en comparación con los controles y la única diferencia encontrada fue entre los grupos juntos “sin o con retinopatía mínima” y el grupo con la retinopatía de fondo. Sin embargo, si el grupo sin retinopatía no fuera combinado con el grupo con retinopatía mínima, podría no mostrar ninguna diferencia en la DM. Afrashi et al.<sup>240</sup> examinaron un grupo de diabéticos tipo 1 sin retinopatía y un grupo de controles usando la perimetría acromática (blanco-blanco) y la perimetría azul-amarillo usando el analizador de CV Humphrey. No se encontraron diferencias significativas en la DM usando la perimetría acromática (blanco-en-blanco), mientras que la perimetría azul-amarillo mostró una disminución significativa en la sensibilidad de la DM en el grupo de diabéticos en comparación con los controles. Nitta et al.<sup>241</sup> no mostraron diferencias en la DM para los diabéticos tipo 2 sin retinopatía usando la perimetría azul-amarillo, pero mostraron que la DM se relacionaba con el aumento de la duración de la diabetes y de la hemoglobina glicosilada en la perimetría azul-amarillo. Parravano et al.<sup>242</sup> mostraron que la DM se redujo significativamente en sujetos diabéticos tipo 1 sin retinopatía en comparación con los sujetos sanos examinando con el Humphrey Matrix FDT y el analizador del CV Humphrey (blanco-en-blanco). Parravano et al.,<sup>243</sup> en un estudio longitudinal en el que examinaron el efecto prolongado de la diabetes tipo 1 en la estructura y la función de la retina, mostraron que la DM en la perimetría Humphrey Matrix FDT y la perimetría CV Humphrey (blanco- en-blanco) no fueron diferentes después de cinco años de seguimiento en los diabéticos tipo 1

sin retinopatía en comparación con los controles. Hellgren et al.<sup>244</sup> examinaron el CV en un estudio de seguimiento en los diabéticos tipo 1 y 2 con y sin retinopatía. Sus resultados mostraron una disminución significativa en la DM en los diabéticos con y sin retinopatía. Stem et al.<sup>161</sup> encontraron una disminución de la DM en los diabéticos tipo 1 con y sin retinopatía usando la perimetría FDT. Pinilla et al.<sup>164</sup> no encontraron ninguna diferencia en la DM entre los controles y los diabéticos tipo 1 sin retinopatía utilizando el programa de umbral de C-20 en el perímetro FDT. Los estudios que no encontraron diferencias significativas en la DM están de acuerdo con los hallazgos del presente estudio, aunque se utilizaron diferentes instrumentos. En cuanto al tipo de diabetes, sólo hubo dos estudios que examinaron los diabéticos tipo 2 (sin retinopatía) que no encontraron diferencias en la DM,<sup>241, 244</sup> mientras que otros estudios examinaron los diabéticos tipo 1 con y sin retinopatía.<sup>161, 163, 240</sup>

En la tabla 7.10 se muestran los hallazgos de los estudios previos del CV en los diabéticos que comparan con el presente estudio en la DM.

**Tabla 7.10: Estudios previos del CV en los diabéticos que comparan con el presente estudio en la DM.**

Autor, año	El aparato utilizado	Tipo de diabetes y grado de RD (n)	media de edad (años)	Duración de la diabetes (años)	media de HbA1c%	Hallazgos de la DM
Trick et al., 1990 <sup>163</sup>	el analizador del CV Humphrey	Control jóvenes (20), mayores (20)	33,5 ± 6,57 32,8 ± 8,73			- No se encontró ninguna diferencia entre T1 y T2
		T1: RD mínima + NRD (21)	36,6 ± 4,60	7,9 ± 4,05	8,7 ± 1,44 8,1 ± 1,00	- Se encontró una diferencia significativa entre el grupo de RD mínima+NR y el grupo de RD
		RDF (8)	57,6 ± 6,45	15,3 ± 5,94	7,6 ± 0,97	
		T2: RD mínima +NR (17)	54,4 ± 7,91	4,2 ± 1,51	8,7 ± 1,09	
		RDF (11)	55,8 ± 8,32	11,5 ± 9,43		
Afrashi et al., 2003 <sup>240</sup>	el analizador del CV Humphrey Perimetría acromática (blanco-blanco) y cromática (azul-amarillo)	Control (30) T1 NRD (43)	31,039 ± 5,2	3,78 ± 3,1	6,2 ± 1,83	- No se encontró ninguna diferencia en la perimetría acromática - ↓ en la perimetría cromática en comparación con los controles
Nitta et al., 2006 <sup>241</sup>	el analizador del CV Humphrey Perimetría acromática (blanco-blanco) y cromática (azul-amarillo)	Control (33) T2 NRD (33)	41,7 ± 6,8 41,2 ± 6,3	3,4 ± 4,2	7,8 ± 2,4	No se encontró ninguna diferencia en la perimetría acromática y la perimetría cromática en comparación con los controles
Parravano et al., 2008 <sup>242</sup>	Humphrey Matrix perimetry y el analizador del CV Humphrey (blanco-blanco)	Control (30) T1 NRD (30)	35,87 ± 8,59 36,77 ± 9,78	12,23 ± 10,83	7,38 ± 1,19	↓ en el Humphrey Matrix perimetry y el analizador del CV Humphrey en comparación con los controles
Parravano et al., 2013 <sup>243</sup>	Humphrey Matrix perimetry y el analizador del CV Humphrey (blanco-blanco)	T1 NRD (30)	≥ 18	17,4 ± 13	7,42 ± 1,22	No se encontró ninguna diferencia entre el valor del inicio del estudio y después de 5 años
Pinilla et al., 2013 <sup>164</sup>	Perimetría FDT	Control (30) T1 NRD (55) T1 MA (18)	27,1 ± 9,1 26,6 ± 8,3	11,06 ± 5,8	7,78 ± 1,33	No se encontró ninguna diferencia entre T1 y los controles
Hellgren et al., 2014 <sup>244</sup>	el analizador del CV Humphrey	T1 (12) y T2 (62)	57 ± 11* 61 ± 11**	13 ± 12* 17 ± 12**	7,6 ± 1,1* 7,6 ± 1,1**	↓ después de 3-5 años en T1 y T2
Stem et al., 2016 <sup>161</sup>	Perimetría FDT	Control (23) T1 NRD (16) T1 RDL (11) T1 RDM (3)	48 ± 20 38 ± 13	14 ± 6,7	7,9 ± 1,0	↓ en T1 en comparación con los controles
Presente estudio	Perimetría FDT	Control (29) T2 NRD (17)	60,76 ± 4,80 63,41 ± 5,56	8,35 ± 4,83	6,68 ± 0,60	No se encontró ninguna diferencia en comparación con los controles

↓: una disminución significativa; CV: campo visual; RD: retinopatía diabética; NRD: sin RD; RDF: RD de fondo; RDP: RD proliferativa; MA: microaneurismas; RDL: RD leve; RDM: RD moderada; T1: tipo 1; T2: tipo 2; \*: inicio del estudio; \*\*: el fin del estudio.

#### 7.6.2.2. Cambios en la desviación estándar del patrón

La desviación estándar del patrón (DEP) difería significativamente en el grupo de diabéticos en comparación con los controles en el presente estudio. La DEP fue diferente en los diabéticos tipo 1<sup>163, 242, 243</sup> y tipo 2<sup>163</sup> en comparación con los controles. Estas diferencias se encontraron en los diabéticos examinados por la perimetría acromática (blanco-en-blanco)<sup>163, 240-243</sup> y la perimetría azul-amarillo.<sup>240, 241</sup> Otros estudios encontraron que la DEP fue significativamente mayor en los diabéticos que en los controles.<sup>163, 164, 242</sup> Sin embargo, cuando los resultados mostraron un aumento significativo en la DEP en los diabéticos, sólo fue en el grupo de los diabéticos con retinopatía diabética de fondo.<sup>163, 231</sup> Pinilla et al.<sup>164</sup> encontraron un aumento significativo en la DEP en los diabéticos tipo 1 utilizando el programa C-20 de la perimetría FDT y sus resultados fueron comparables a los resultados del presente estudio. Pinilla et al.<sup>164</sup> atribuyeron la diferencia significativa en la DEP (y no en la MD) a la presencia de una disminución localizada en la sensibilidad de la retina antes de la aparición de la retinopatía. Aunque el estudio de Pinilla et al fue comparable con los resultados del presente estudio, los diabéticos examinados en sus estudio fueron diabéticos de tipo 1, y por lo tanto no se pudo concluir si los resultados se podrían aplicar a los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. El grupo de diabéticos examinados en el presente estudio fue de tipo 2 sin retinopatía y se encontraron pocos estudios que examinaran los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.<sup>163, 241</sup> Sin embargo, en los estudios previos, ya sea el grupo sin retinopatía fue combinado con el grupo con retinopatía y no se comparó con el control por separado,<sup>163</sup> o la duración de la diabetes fue más corta que en el presente estudio.<sup>163, 241</sup> Aunque se encontraron pocos estudios previos que examinaran los diabéticos con la perimetría FDT,<sup>164, 239, 242, 243</sup> no hubo ningún estudio que examinara los diabéticos tipo 2 sin retinopatía usando el programa C-20 en el perímetro FDT para permitir una comparación directa con los resultados del presente estudio.

En la tabla 7.11 se muestran los hallazgos de los estudios previos del CV en los diabéticos que comparan con el presente estudio en la DEP.

**Tabla 7.11: Estudios previos del CV en los diabéticos que comparan con el presente estudio en la DEP.**

Autor, año	El aparato utilizado	Tipo de diabetes y grado de RD (n)	media de edad (años)	Duración de la diabetes (años)	media de HbA1c%	Hallazgos de la DEP
Trick et al., 1990 <sup>163</sup>	el analizador del CV Humphrey	Control jóvenes (20), mayores (20)	33,5 ± 6,57 32,8 ± 8,73	7,9 ± 4,05 15,3 ± 5,94 4,2 ± 1,51 11,5 ± 9,43	8,7 ± 1,44 8,1 ± 1,00 7,6 ± 0,97 8,7 ± 1,09	- ↑ en diabéticos (T1+T2) en comparación con los controles en general - ↑ en T2 RDF en comparación con los controles (post-hoc)
		T1: RD mínima + NRD (21)	36,6 ± 4,60			
		RDF (8)	57,6 ± 6,45			
		T2: RD mínima + NR (17)	54,4 ± 7,91			
		RDF (11)	55,8 ± 8,32			
Afrashi et al., 2003 <sup>240</sup>	el analizador del CV Humphrey Perimetría acromática (blanco-blanco) y cromática (azul-amarillo)	Control (30) T1 NRD (43)	31,039 ± 5,2	3,78 ± 3,1	6,2 ± 1,83	- No se encontró ninguna diferencia ni en la perimetría acromática, ni en cromática (en comparación con los controles)
Nitta et al., 2006 <sup>241</sup>	el analizador del CV Humphrey Perimetría acromática (blanco-blanco) y cromática (azul-amarillo)	Control (33) T2 NRD (33)	41,7 ± 6,8 41,2 ± 6,3	3,4 ± 4,2	7,8 ± 2,4	No se encontró ninguna diferencia en la perimetría acromática y cromática en comparación con los controles
Parravano et al., 2008 <sup>242</sup>	La perimetría de Humphrey Matrix y el analizador del CV Humphrey (blanco-blanco)	Control (30) T1 NRD (30)	35,87 ± 8,59 36,77 ± 9,78	12,23 ± 10,83	7,38 ± 1,19	- ↑ en el analizador del CV Humphrey en comparación con los controles - no se encontró ninguna diferencia en el Humphrey Matrix
Parravano et al., 2013 <sup>243</sup>	Humphrey Matrix perimetry y el analizador del CV Humphrey (blanco-blanco)	T1 NRD (30)	39,5 ± 9,2	17,4 ± 13	7,42 ± 1,22	- ↑ en el Humphrey Matrix después de 5 años - no se encontró ninguna diferencia en el analizador del CV Humphrey después 5 años
Pinilla et al., 2013 <sup>164</sup>	Perimetría FDT	Control (30) T1 NRD (55) T1 MA (18)	27,1 ± 9,1 26,6 ± 8,3	11,06 ± 5,8	7,78 ± 1,33	- ↑ en T1 NRD en comparación con los controles
Stem et al., 2016 <sup>161</sup>	Perimetría FDT	Control (23) T1 NRD (16) T1 RDL (11) T1 RDM (3)	48 ± 20 38 ± 13	14 ± 6,7	7,9 ± 1,0	↑ en T1 en comparación con los controles
Presente estudio	Perimetría FDT	Control (29) T2 NRD (17)	60,76 ± 4,80 63,41 ± 5,56	8,35 ± 4,83	6,68 ± 0,60	↑ en T2 NRD en comparación con los controles

↑: un aumento significativo; CV: campo visual; RD: retinopatía diabética; NRD: sin RD; RDF: RD de fondo; RDP: RD proliferativa; MA: microaneurismas; RDL: RD leve; RDM: RD moderada; T1: tipo 1; T2: tipo 2; \*: inicio del estudio; \*\*: el fin del estudio.

### 7.6.3. La duración de la prueba del CV

No se encontró ninguna diferencia significativa en el tiempo de la prueba entre el grupo de control y de los diabéticos (mediana 3,42 minutos en ambos grupos,  $p = 0,67$ ) y lo que indica que no hubo un efecto de la fatiga en los resultados de la prueba del CV en los dos grupos. Tampoco se encontró ninguna diferencia significativa en el tiempo de la prueba en relación con la duración de la diabetes. En cuanto a la hemoglobina glicosilada, tampoco se encontró ninguna diferencia significativa en el tiempo de la prueba en relación con los niveles de la HbA1c. Pinilla et al.<sup>164</sup> no encontraron diferencia significativa en el tiempo de la prueba entre el grupo de control y de los diabéticos tipo 1 sin retinopatía ( $4,33 \pm 0,3$  vs  $4,37 \pm 0,4$  minutos,  $p = 0,69$ ). Sin embargo, se encontraron que las personas con diabetes y con una duración de diabetes menor de 10 años emplearon menos tiempo que las personas con diabetes y con una duración de diabetes mayor de 10 años ( $4,21 \pm 0,4$  vs.  $4,42 \pm 0,5$  minutos,  $p = 0,045$ ).<sup>164</sup> En el presente estudio no se puede hacer tal comparación como en el estudio de Pinilla et al.<sup>164</sup> debido al bajo número de sujetos en el grupo de diabéticos con una duración de la diabetes mayor de 10 años.



#### **7.6.4. Diferencia en DM y DEP en el grupo de diabéticos en relación con la duración de la diabetes**

La DM y la DEP no fueron relacionadas con la duración de la diabetes en el presente estudio. Nitta et al.<sup>241</sup> mostraron que la DM se relacionó con el aumento de la duración de la diabetes usando la perimetría azul-amarillo, pero no se encontró ninguna relación entre la perimetría blanco-blanco y la duración de la diabetes, lo que indicaría una variabilidad instrumental en relación con la duración de la diabetes. Podría ser también que la diferencia encontrada por Nitta et al. es debida al tamaño de la muestra diabética que fue mayor que en el presente estudio (45 vs 30). Trick et al.<sup>163</sup> mostraron que la DEP se correlacionó positivamente con la duración de la diabetes en los diabéticos de tipo 2. Sin embargo, el grupo de diabéticos sin retinopatía fue combinado con el grupo de diabéticos con una retinopatía mínima, y por tanto podría ser que el grupo con retinopatía mínima derivó la correlación positiva entre la DEP y la duración de la diabetes. Hellgren et al.<sup>244</sup> mostraron en un estudio longitudinal que los cambios en el CV no se correlacionaron con la duración de la diabetes y estos resultados concuerdan con los resultados del presente estudio. Stem et al.<sup>161</sup> no encontraron ninguna correlación significativa entre la perimetría FDT (Matrix FDP) y la duración de la diabetes en los diabéticos con y sin retinopatía lo que también concuerda con los resultados del presente estudio. Pinilla et al.<sup>164</sup> encontraron una tendencia (no significativa) de la DEP a ser mayor en las personas con la duración de diabetes mayor de 15 años en comparación con los menores de 15 años ( $p = 0,56$ ). Se podría sacar una conclusión de estos estudios y es que parece que no sólo la duración de la diabetes es el factor que se correlaciona con la DM o DEP sino que también la severidad de la retinopatía es un factor principal como fue demostrado en los grupos con retinopatía.

Una limitación del presente estudio es el bajo número de sujetos en cada subgrupo de la duración de la diabetes y que habría dado lugar a no tener una correlación entre la DM o DEP

con la duración de la diabetes, o podría ser que la muestra analizada tuviera una duración corta de la diabetes y que tal correlación no pudiera ser establecida.

#### **7.6.5. Diferencia en DM y DEP en el grupo de diabéticos en relación con la HbA1c**

La DM y la DEP no fueron relacionadas con los subgrupos de la HbA1c en el presente estudio lo que coincide con otros estudios.<sup>161, 164, 244</sup> Por el contrario, Nitta et al.<sup>241</sup> mostraron que la DM fue correlacionado con el aumento de la HbA1c. Parravano et al,<sup>243</sup> también mostraron que la DEP fue relacionada con la HbA1c, lo que sugiere que la función de la retina puede estar influenciada por la hiperglucemia sostenida.<sup>245</sup>

#### **7.6.6. La capacidad diagnóstica del FDT**

La DEP en el perímetro FDT ha demostrado una buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre los sujetos sanos y los diabéticos tipo 2 sin retinopatía en el presente estudio, y el valor ABC fue 0,74 ( $p = 0,007$ ). Pinilla et al.<sup>164</sup> encontraron un valor ABC de 0,65 ( $p = 0,017$ ) para la DEP que es menor que el valor ABC en el presente estudio. La sensibilidad y la especificidad de la DEP del presente estudio fueron 88% y 72%, respectivamente, y el punto de corte fue  $> 3,63\text{dB}$ . Pinilla et al.<sup>164</sup> encontraron que la sensibilidad y la especificidad de la DEP fueron 37,3% y 93,3%, respectivamente, con un punto de corte de  $> 3,99$ . El grupo de diabéticos examinado en el presente estudio fue de diabéticos tipo 2 sin retinopatía, mientras que los diabéticos en el estudio de Pinilla et al. fueron de tipo 1.

#### **7.7. Conclusiones**

Los diabéticos tipo 2 sin retinopatía examinados por la perimetría FDT mostraron una disminución localizada en la sensibilidad en algunas ubicaciones del CV que fueron mayores en el campo superior que en el campo inferior; esto se refleja en el aumento significativo en el índice global de la DEP. La DEP también ha mostrado una buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre los sujetos sanos y sujetos con diabetes tipo 2 sin retinopatía.

## **8. El espesor retiniano en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía y su correlación con la agudeza visual y la sensibilidad al contraste**

### **8.1. Resumen**

#### **Objetivo**

Evaluar los parámetros del espesor retiniano (parámetros del espesor macular [subcampos maculares y la capa de células ganglionares y capa plexiforme interna [CCG-CPI] y la capa de fibras nerviosas de la retina [CFNR]) y su correlación con la AV y la SC en condiciones fotópicas y mesópicas en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

#### **Métodos**

Se reclutó un total de 29 controles y 28 diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Se midieron parámetros del espesor macular [subcampos y CCG+CPI] y la CFNR utilizando la tomografía de coherencia óptica. Se midió la AVAC y AVBC lejana en condiciones fotópicas y mesópicas utilizando las cartas logMAR de Bailey-Lovie. Se midió la SC de frecuencias espaciales bajas de 0,5, 1, y 2 ciclos por grado (cpg) a una distancia de 1 metro de un monitor que generó las rejillas sinusoidales de 10° mostradas en el centro del monitor, usando un método psicofísico de escalera de elección forzada de dos alternativas (EF2A) separados por un intervalo. Se evaluaron las correlaciones del espesor retiniano con la AV y con la SC usando la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante.

#### **Resultados**

Los diabéticos mostraron una disminución significativa en el espesor de los subcampos maculares central (C), temporal (T3) e inferior (I3) internos en comparación con los controles (C:  $258,02 \pm 20,8$  vs.  $271,93 \pm 20,0 \mu\text{m}$ ,  $p=0,013$ ; T3:  $312,45 \pm 12,3$  vs.  $321,18 \pm 16,0 \mu\text{m}$ ,  $p=0,025$ ; I3:  $321,12 \pm 14,9$  vs.  $329,57 \pm 15,3 \mu\text{m}$ ,  $p=0,039$ ). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos ni en el espesor de la media de la CCG-CPI ni en la CFNR.

El subcampo macular temporal externo mostró un aumento que se asoció independientemente con una disminución de la AVAC y AVBC en los sujetos diabéticos, respectivamente

( $R^2=23,4\%$ ,  $p=0,012$ ;  $R^2=30,4\%$ ,  $p=0,004$ ). Los controles mostraron un aumento en el espesor del subcampo nasal externo (N6) al igual que el sector inferotemporal (IT) de CCGPI y se asociaron independientemente con una mejor AVBC fotópica (N6:  $R^2 = 28,5\%$ ,  $p = 0,005$ ; IT:  $R^2 = 27,5\%$ ,  $p = 0,006$ ). No se encontró ninguna correlación entre el espesor retiniano y la AV mesópica.

Para la SC en condiciones fotópicas, los controles mostraron un aumento en el subcampo macular superior externo (S6) que se asoció independientemente con una mejor SC a 1 cpg ( $R^2 = 31,3\%$ ,  $p = 0,002$ ). No se encontró ninguna correlación entre el espesor retiniano y la SC fotópica en el grupo diabético.

En condiciones mesópicas, los controles mostraron un aumento en el subcampo macular central que se asoció independientemente con una mejor SC a 0,5 cpg ( $R^2 = 66\%$ ,  $p = 0,0001$ ) y un aumento en el subcampo macular interno temporal (T3), al igual que el sector superotemporal (ST) de CCG-CPI, que se asociaron de forma independiente con una mejor SC a 1 y 2 cpg, respectivamente (T3: 1 cpg:  $R^2 = 29,9\%$ ,  $p = 0,03$ ; 2 cpg:  $R^2 = 51,2\%$ ,  $p < 0,001$ ; ST: 1 cpg:  $R^2 = 26,6\%$ ,  $p = 0,005$ ; 2 cpg:  $R^2 = 29,01\%$ ,  $p = 0,003$ ). Los diabéticos mostraron un aumento en el espesor central del subcampo macular que se asoció independientemente con una mejor SC a 0,5 cpg ( $R^2=18,5\%$ ,  $p=0,03$ ).

## **Conclusiones**

Los diabéticos tipo 2 mostraron una disminución localizada en los subcampos maculares central, temporal e inferior internos (3mm interno) en comparación con los controles. La correlación entre el espesor del subcampo macular externo y la AV son indicativos de un proceso inflamatorio temprano en un subconjunto de retinas antes de la aparición de la retinopatía. La correlación entre el espesor del subcampo macular central con la SC mesópica sugiere que las frecuencias espaciales bajas ( $< 1,5$  cpg) mostrarán una mejor SC incluso con la progresión de la enfermedad antes de la aparición de la retinopatía.

## 8.2. Introducción

La evidencia en los estudios muestra que los primeros cambios degenerativos de la retina preceden a la aparición de la retinopatía diabética.<sup>22, 58</sup> La retina neural se ve afectada directamente por el metabolismo alterado como consecuencia de la diabetes lo que dará lugar a un aumento de la apoptosis (muerte celular) debido a la pérdida neuronal progresiva e irreversible.<sup>85</sup> La supervivencia y la función de las células de la retina es mantiene por el “equilibrio homeostático” de los estímulos anti-inflamatorios y los estímulos de supervivencia.<sup>58</sup> Sin embargo, en la diabetes habrá una reducción en la entrada de pro-supervivencia (y el aumento de citoquinas proinflamatorias que son proteínas que estimulan la inflamación), de quimiocinas y de las respuestas celulares,<sup>58</sup> y por tanto la muerte de las células retinianas (apoptosis) se acelera y la permeabilidad vascular se incrementa como resultado de estos procesos, lo que llevará a una visión deteriorada.<sup>58</sup> Sin embargo, la apoptosis neuronal ocurre antes de la vascular<sup>59, 60</sup> debido a la incapacidad de las neuronas para proliferar lo que resulta en una degeneración crónica<sup>59, 61</sup> como consecuencia de una pérdida neuronal acumulativa.<sup>59</sup> La pérdida neuronal se refleja por el adelgazamiento de las capas interiores de la retina.<sup>86, 87</sup> Estas conclusiones se derivan de los estudios en animales que mostraron un adelgazamiento en las capas internas de la retina en los ratones (*Ins2<sup>Akita</sup>*)<sup>71</sup> y las ratas diabéticas por STZ,<sup>80, 82</sup> al igual que fueron concluidos para las retinas humanas con diabetes.<sup>80, 88</sup>

Los estudios que midieron el espesor macular en sujetos diabéticos tipo 2 sin retinopatía utilizando la tomografía de coherencia óptica (OCT) mostraron unos resultados inconsistentes. Algunos de estos estudios mostraron un aumento significativo localizado en el espesor macular,<sup>173, 246</sup> otros estudios mostraron una disminución significativa en el espesor<sup>247, 248</sup> y otros no mostraron ninguna diferencia significativa entre los sujetos diabéticos sin retinopatía y los sujetos sanos.<sup>249, 250</sup> Además, en cuanto a la capa de fibras

nerviosas de la retina (CFNR), algunos estudios han mostrado unas disminuciones en la media del espesor y en los sectores de la CFNR<sup>251</sup> mientras que otros sólo han encontrado unas disminuciones de los sectores de la CFNR.<sup>246, 252-254</sup>

Estas inconsistencias podría a ser debidas a las diferencias en el diseño del estudio y la muestra de los diabéticos examinada, la duración de la diabetes, la hemoglobina glicosilada y/o el instrumento de la OCT utilizado.<sup>255</sup> La inconsistencia en los resultados muestra la necesidad de investigar más en una muestra de los diabéticos tipo 2 sin retinopatía que es bien definida y con un nivel de glucosa bien controlado. Es importante por tanto, una primera evaluación de la estructura de la retina neural y de la integridad de la función retiniana a través de la medición del espesor de la retina y la evaluación de la función visual y la correlación de la estructura (espesor) y la función (visión) para detectar los cambios tempranos en la retina causada por la diabetes así como también predecir las alteraciones futuras que no aparecen en las primeras etapas del inicio de la diabetes.

Las alteraciones en la retina interna y externa han sido demostradas en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía como se refleja en los cambios en las medidas de la función visual.<sup>89</sup> Éstos incluyeron estudios que mostraron un retraso en el tiempo de transmisión del electroretinografía (ERG) multifocal (mfERG)<sup>256</sup> y un retraso del tiempo de la adaptación de la oscuridad<sup>257</sup> y una disminución de la AV<sup>188, 189</sup> y la SC.<sup>126, 188, 193, 195, 198-200</sup>

Se ha investigado previamente la relación entre la AV y el espesor de la retina utilizando el OCT en los diabéticos con edema macular diabético (EMD),<sup>174-176</sup> en retinopatía diabética proliferativa con la inclusión de los efectos de pan fotocoagulación retiniana<sup>177</sup> y en diabéticos con retinopatía.<sup>173</sup> A pesar de eso, el conocimiento de esta correlación es más importante antes de la progresión de la enfermedad y en nuestro caso antes de la aparición de la retinopatía. Sánchez-Tocino et.al.<sup>173</sup> encontraron que la disminución de la AV fue correlacionada con un aumento del espesor macular central en los grupos de diabéticos. Esta

conclusión del aumento del espesor implicaría un edema subclínica o un proceso inflamatorio temprano en la retina neural.<sup>71</sup> Sin embargo, la correlación fue concluida para los ojos con la misma AV sin tomar en cuenta cada grupo por separado (controles y diabéticos con o sin retinopatía) y por lo tanto es posible que la correlación sea influenciada más por el grupo de diabéticos con edema macular. Un estudio muy reciente llevado a cabo en ratones C57BL/6J encontró un proceso inflamatorio temprano en la retina interna que precedió a las disfunciones del ERG (potenciales oscilatorios) y vasculares.<sup>258</sup> Por lo tanto, sería la hipótesis que habrá una correlación entre la disminución de AV con el aumento del espesor de la retina que explicaría un proceso inflamatorio temprano antes de la aparición de la retinopatía.<sup>258</sup>

En general, la correlación entre la sensibilidad al contraste (SC) y el espesor de la retina fue evaluada para enfermedades de la retina antes y después del tratamiento, tales como las membranas epirretinianas que se someten a una vitrectomía,<sup>259</sup> o para evaluar la SC (antes y después del tratamiento) para los que se someten a la fotocoagulación con láser debido a un edema macular diabético.<sup>260</sup> La SC mostró una correlación positiva con el complejo de células ganglionares de la macula (CCG) en las frecuencias espaciales de 6, 12, 18 cpg y hubo también una correlación débilmente positiva con la CFNR inferior en frecuencias espaciales de 12 y 18 cpg;<sup>203</sup> la SC en ambas correlaciones fue medida con rejillas sinusoidales.<sup>203</sup> Ambas correlaciones también fueron demostradas para las frecuencias espaciales altas<sup>203</sup> y las frecuencias espaciales analizadas en su estudio fueron de 1.5; 2; 3; 6; 12 y 18 cpg en condiciones de iluminación fotópicas. Por lo tanto, existe una falta de información sobre la correlación de la SC fotópica y mesópica en las frecuencias espaciales bajas y menos de 1,5 cpg, tal como 0,5 y 1 cpg con el perfil del espesor de la retina en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

El propósito del presente estudio es evaluar los parámetros del espesor de la retina (subcampos maculares, capa de células ganglionares y plexiforme interna [CCGPI] y CFNR)



en diabéticos tipo 2 sin retinopatía y la correlación del espesor de la retina con la AV y la SC. El objetivo del presente estudio radica en la importancia de una evaluación clínica temprana de la función visual y relacionándola con la estructura de la retina (espesor) para detectar la disfunción temprana antes de la aparición de la retinopatía.

Los resultados del presente estudio implican que, en diabéticos tipo 2 sin retinopatía y buen nivel de la AV, el espesor reducido de los subcampos maculares central y el interno de 3 mm (pericentral) pueden ser detectados en las etapas tempranas de la enfermedad, y la correlación macular con la AV de bajo contraste con el subcampo macular externo de 6 mm (paracentral) es predictivo de un proceso inflamatorio inicial que precede a la aparición de retinopatía. Además, la correlación entre el espesor del subcampo macular central con la SC mesópica sugiere que las frecuencias espaciales bajas ( $< 1,5$  cpg) muestran mejor SC incluso con la progresión de la enfermedad antes de la aparición de la retinopatía.

### **8.3. Métodos**

#### **8.3.1. Sujetos**

Se reclutó un total de cincuenta y siete sujetos fueron reclutados: veintinueve controles normales (15 hombres y 14 mujeres) y veintiocho (15 hombres y 13 mujeres) diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

#### **8.3.2. Procedimiento de selección y criterios de inclusión**

El proceso de selección y los criterios de inclusión están descritos en las secciones 3.4 y 3.5.

#### **8.3.3. Adquisición de los datos del OCT**

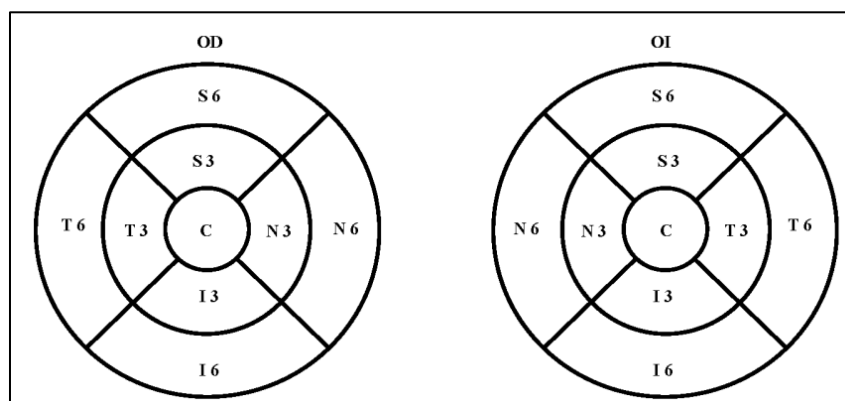
Se adquirieron los datos del espesor retiniano utilizando el Zeiss Cirrus 4000-HD dominio espectral OCT (HD-OCT) (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Se utilizaron los protocolos de exploración del cubo macular 512 x 128 (área escaneada 6x6 mm) y el cubo de 200 x 200 de disco óptico para obtener los espesores de la macular/CCGPI y de la CFNR, respectivamente. El protocolo de exploración del cubo macular 512 x 128 fue utilizado para adquirir los espesores de los subcampos maculares (sectores) y CCGPI.

Se utilizó el software de Cirrus versión 6.5 para obtener la salida de datos de las imágenes adquiridas. Para ambos protocolos, se obtuvieron tres medidas consecutivas para cada paciente y se tomó la media de las tres.

Se midió objetivamente la calidad de la imagen escaneada por la intensidad de la señal de la luz retrodispersada por las estructuras oculares (calculado como la relación de señal a ruido).<sup>172</sup> El Cirrus utiliza una escala de intensidad de señal de 0 a 10. Una exploración fiable

es la que tiene una intensidad de señal de  $\geq 6$  (en acuerdo con las recomendaciones del fabricante)<sup>172</sup> para ambos protocolos adquiridos.

Se analizaron los subcampos (sectores) maculares adquiridos por OCT de acuerdo con el mapa de la cuadrícula del estudio del tratamiento temprano de retinopatía diabética (ETDRS).<sup>261</sup> La cuadrícula se compone de un disco de 1 mm central (C); un anillo interno de 3 mm: temporal (T3), nasal (N3), superior (S3), inferior (I3); y un anillo externo de 6 mm: temporal (T6), nasal (N6), superior (S6), inferior (I6). Los parámetros del espesor CCGPI fueron la media, media mínima y sectorial (superotemporal (ST), superior (S), superonasal (SN), inferonasal (EN), inferior (I), inferotemporal (IT)). (Figura 8.1).<sup>261</sup>



**Figura 8.1: La cuadrícula de ETDRS para los subcampos maculares.**  
(Adaptado de Demirkaya et al.<sup>261</sup>)

#### 8.3.4. Agudeza visual

El procedimiento de la AV está descrito en la sección 4.3.3.

#### 8.3.5. La sensibilidad al contraste

El procedimiento de la SC está descrito en la sección 5.3.3.

#### **8.4. Análisis de datos**

Se utilizó la media  $\pm$  desviación estándar (DE) de los parámetros del espesor retiniano (subcampos maculares, CCGPI, y la CFNR) para comparar entre el grupo de control y de los diabéticos y se incluyeron también el mínimo y el máximo en las tablas de las variables analizadas. Por último, las correlaciones entre los parámetros del espesor retiniano y la AV y SC fueron representadas por gráficos.

Se aplicó un modelo mixto ANOVA para descartar los efectos principales e interacciones significativas entre el grupo de control y de los diabéticos “efectos inter-sujetos” y en los espesores de subcampos maculares “efectos intra-sujetos” (localización del subcampo [9 subcampos] X grupo [controles y diabéticos]). Se utilizó la prueba T de student para muestras independientes para calcular la diferencia media cuando los efectos principales y/o interacciones fueron significativos. Los parámetros del espesor de CCGPI fueron comparados entre los dos grupos usando la prueba U de Mann-Whitney. Se comparó el espesor de la CFNR entre los dos grupos usando la prueba T de student para muestras independientes y se utilizó un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

Las pruebas de correlaciones de Pearson y de Spearman fueron usados para investigar la asociación entre las variables. Se utilizó el análisis de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante para determinar las asociaciones independientes de los parámetros del espesor retiniano con la AVAC y AVBC fotópica y mesópica y con la SC fotópica y mesópica en los grupos de control y de los diabéticos.

Se utilizaron el software estadístico SPSS versión 22 para Windows (SPSS Inc., IBM, Somers, NY) y el software de Statgraphics Centurion versión 17.1.08 (Statpoint Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, EE.UU), para realizar el análisis de datos. Se utilizó también el software de SigmaPlot 11 software (Systat Software, Inc., Chicago, IL) para realizar los gráficos.

## 8.5. Resultados

### 8.5.1. Datos demográficos de la muestra de sujetos

La tabla 8.1 muestra las características generales del grupo de control y de los diabéticos. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la edad, el género, la AVMC y el ESRx. La HbA1c y el IMC fueron significativamente mayores en los diabéticos en comparación con el grupo control (HbA1c: prueba U de Mann-Whitney = 67,  $p < 0,001$ ; IMC: prueba T de student para muestras independientes = -2,22,  $p = 0,032$ ).

**Tabla 8.1: Datos demográficos de la muestra de sujetos.**

	Media $\pm$ DE (min., max.)		p-valor
	Controles (n=29)	Diabéticos (n=28)	
Género (h / m)	15 / 14	15 / 13	0,89 <sup>†</sup>
Edad (años)	59,98 $\pm$ 5,97 (47, 70)	62,99 $\pm$ 6,16 (47, 72)	0,06 <sup>‡</sup>
AVMC (decimal)	1,16 $\pm$ 0,17 (1,00, 1,50)	1,09 $\pm$ 0,10 (1,00, 1,20)	0,06 <sup>‡</sup>
ESRx (dioptrías)	- 0,48 $\pm$ 1,93 (+ 2,50, - 4,50)	- 0,15 $\pm$ 2,22 (+ 4,75, - 4,66)	0,54 <sup>‡</sup>
Duración de la diabetes (años)	NA	8,03 $\pm$ 4,45 (4, 20)	-
HbA1c (%)	5,75 $\pm$ 0,42 (5,0, 6,7) (mediana = 5,7)	6,86 $\pm$ 0,74 (5,9, 8,8) (mediana = 6,7)	< 0,001 <sup>§</sup>
IMC [Kg/(m) <sup>2</sup> ]	26,39 $\pm$ 3,77 (19,58, 36,51)	28,68 $\pm$ 4,08 (19,15, 38,73)	0,03 <sup>‡</sup>

†: Prueba de chi-cuadrado de Pearson; ‡: prueba T de student para muestras independientes; §: Prueba U de Mann-Whitney.

### 8.5.2. Parámetros del espesor macular

La tabla 8.2 muestra las medias de los valores de las nueve subcampos maculares, la media y el mínimo de la CCGPI para el control y los grupos de diabéticos. Los análisis del modelo mixto de ANOVA mostraron un efecto principal significativo del espesor del subcampo macular ( $F = 535,62_{(8,53)}$ ,  $p < 0,0001$ ). El grupo de diabéticos, en comparación con los controles, mostró una disminución significativa en la media del espesor de los subcampos maculares ( $\text{media}_{\text{diferencia}} \pm \text{EE}_{\text{diferencia}}$ ) central ( $13,91 \pm 5,4$  micras ( $\mu\text{m}$ ),  $t = 2,57$ ,  $p = 0,013$ ), temporal interno ( $8,73 \pm 3,8 \mu\text{m}$ ,  $t = 2,30$ ,  $p = 0,025$ ) e inferior interno ( $8,45 \pm 4,0 \mu\text{m}$ ,  $t = 2,11$ ,  $p = 0,039$ ). El espesor de la CCGPI (media, media mínima, y cada uno de los 6 sectores) no mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

**Tabla 8.2: Media de los espesores maculares y la CCGPI**

Subcampos maculares		Media $\pm$ DE, (min, max.) ( $\mu\text{m}$ )		p-valor
		Controles	Diabéticos	
Central 1mm	C	271,93 $\pm$ 20,00 (224,67, 308,00)	258,02 $\pm$ 20,82 (213,33, 294,00)	0,013*
3mm interno <sup>†</sup>	T3	321,18 $\pm$ 16,03 (294,00, 348,67)	312,45 $\pm$ 12,31 (281,67, 331,00)	0,025*
	N3	334,91 $\pm$ 15,26 (311,33, 374,00)	327,17 $\pm$ 15,06 (299,67, 361,00)	0,057
	S3	331,36 $\pm$ 13,84 (303,00, 355,67)	325,50 $\pm$ 15,65 (293,00, 365,00)	0,140
	I3	329,57 $\pm$ 15,31 (302,00, 369,67)	321,12 $\pm$ 14,88 (295,00, 345,33)	0,039*
	3mm interno total <sup>†</sup>	328,16 $\pm$ 13,11 (303,83, 353,84)	320,91 $\pm$ 13,11 (294,09, 344,17)	0,043*
6mm externo <sup>†</sup>	T6	269,55 $\pm$ 13,36 (242,67, 293,33)	266,24 $\pm$ 12,42 (240,00, 290,00)	0,338
	N6	301,87 $\pm$ 14,97 (273,67, 334,67)	296,49 $\pm$ 14,76 (265,00, 327,33)	0,173
	S6	284,59 $\pm$ 13,76 (262,00, 314,67)	281,16 $\pm$ 14,45 (250,00, 311,67)	0,358
	I6	275,37 $\pm$ 13,80 (254,00, 311,00)	273,11 $\pm$ 13,40 (244,67, 296,00)	0,534
	6mm externo total <sup>†</sup>	282,84 $\pm$ 13,16 (258,75, 313,17)	279,12 $\pm$ 12,78 (249,92, 305,58)	0,288
CCGPI				
Media CCGPI <sup>‡</sup>		82,56 $\pm$ 5,32 (73,00, 92,67) (mediana =84)	80,69 $\pm$ 7,07 (67,33, 90,67) (mediana =82)	0,446
CCGPI minimum <sup>†</sup>		80,68 $\pm$ 6,07 (69,00, 92,33)	77,97 $\pm$ 7,18 (62,67, 89,33)	0,130

Subcampos maculares: C: central; T3: temporal interno, N3: nasal interno, S3: superior interno, I3: inferior interno; T6: temporal externo, N6: nasal externo, S6: superior externo, I6: inferior externo; CCGPI: capa de células ganglionares y plexiforme interna; †: prueba T de student para muestras independientes; ‡: Prueba U de Mann-Whitney; \* $p < 0,05$

### 8.5.3. Diferencia en el espesor macular según sexo

La tabla 8.3 muestra la media de los espesores maculares y la media y la media mínimo de la CCGPI en los grupos de control y de los diabéticos, comparadas según sexo.

En comparación con las mujeres, los hombres mostraron un aumento en el subcampo macular central total y una disminución en los subcampos maculares externos. En el grupo control, los hombres mostraron un aumento en los espesores de subcampos maculares central, internos y externos en comparación con las mujeres. En el grupo de diabéticos, los hombres mostraron un aumento en el subcampo macular central total y disminuciones en los subcampos maculares internos y externos en comparación con las mujeres. Los espesores media y mínimo de la CCGPI mostraron una disminución en los hombres en comparación con las mujeres (Tabla 8.3). La diferencia en los espesores maculares según sexo no fueron significativas excepto en el subcampo macular central del grupo de control (Tabla 8.3).

Se calcularon y se presentaron en la tabla 8.3 las medias de los subcampos internos y externos total como la tendencia en el espesor entre hombres y mujeres en cada subcampo del 3mm interno y del 6mm externo fue la misma.

**Tabla 8.3: Diferencia en la media de los espesores maculares según sexo en la muestra total y en los dos grupos por separado.**

Subcampos maculares	Total (n=57)		p-valor	Control (n=29)		p-valor	Diabético (n=28)		p-valor
	Hombres (n=30)	Mujeres (n=27)		Hombres (n=15)	Mujeres (n=14)		Hombres (n=15)	Mujeres (n=13)	
Central 1mm (C)	269,7	259,9	0,09	280,6	262,7	0,01*	258,9	257,0	0,82
3mm interno total	324,4	324,6	0,95	331,7	324,6	0,15	317,6	324,7	0,24
6mm externo total	279,9	282,2	0,51	284,4	281,2	0,52	275,1	283,4	0,09
<b>CCGPI</b>									
Media CCGPI	80,3	83,2	0,16	81,5	83,7	0,26	79,2	82,5	0,31
CCGPI mínimo	77,9	80,8	0,20	79,7	81,6	0,41	76,4	79,9	0,31

\*p < 0,05

#### 8.5.4. La media del espesor retiniano según la duración de la diabetes

Con el fin de comparar las medias de los espesores maculares y de los CCGPI según la duración de la diabetes, se dividió la duración de la diabetes en cinco grupos; grupo 1: 4 - 7 años; grupo 2: 8 - 11 años; grupo 3: 12 - 15 años; grupo 4: 16 - 19 años; y el grupo 5:  $\geq 20$  años.

Se pretendía comprobar si hubo una disminución en la media del espesor macular con una duración de diabetes más larga. No se encontró ninguna diferencia significativa en la media del subcampo macular central en relación con una duración de la diabetes más larga. Sin embargo se encontró una diferencia de  $18\mu\text{m}$  entre el grupo control y el grupo 1 de diabéticos (4 - 7 años), mostrando una disminución del subcampo macular central con los diabéticos en comparación con los controles. Los subgrupos con la duración de la diabetes  $> 7$  años tenían menos número de sujetos.

**Tabla 8.4: La media del espesor del subcampo macular central según la duración de la diabetes.**

Grupo	duración de la diabetes	n	Media $\pm$ EE (limites del IC 95%)	Diferencia
Control	0	29	271,93 $\pm$ 3,81 (266,51, 277,341)	18,96 $\pm$ 12,8*
Grupo1	4-7	16	252,97 $\pm$ 5,14 (245,68, 260,26)	
Grupo2	8-11	7	263,24 $\pm$ 7,76 (252,22, 274,26)	
Grupo3	12-15	2	271,00 $\pm$ 14,53 (250,38, 291,62)	
Grupo4	16-19	2	271,50 $\pm$ 14,53 (250,88, 292,12)	
Grupo5	$\geq 20$	1	249,33 $\pm$ 20,54 (220,17, 278,50)	
* diferencia en el espesor estadísticamente significativa usando el 95% la diferencia significativa mínima de Fisher (LSD)				



El subcampo macular 3mm interno mostró una diferencia significativa entre los diferentes grupos de duración de la diabetes ( $F_{(5,55)} = 2,94$ ,  $p = 0,021$ ) (Tabla 8.5). Los grupos con la duración de diabetes 4 - 7 y  $\geq 20$  años mostraron una disminución del subcampo macular interno en comparación con los controles. El grupo con la duración de diabetes 8-11 años mostró un aumento en el subcampo macular interno en comparación con el grupo con la duración de diabetes de 4 - 7 años. El grupo con la duración de diabetes de 8 - 11 años mostró una disminución del subcampo macular interno en comparación con el grupo con la duración de diabetes de  $\geq 20$  años. Hay una tendencia general que muestra una disminución gradual en el espesor con una duración la diabetes de  $> 7$  años.

**Tabla 8.5: La media del espesor del subcampo macular 3mm interno según la duración de la diabetes**

Subcampo macular 3mm interno			
Grupo	Duración de la diabetes	n	Media $\pm$ EE (límites del IC 95%)
Control	0	28	328,16 $\pm$ 2,35 (324,82, 331,50)
Grupo1	4-7	16	318,86 $\pm$ 3,11 (314,44, 323,28)
Grupo2	8-11	7	330,35 $\pm$ 4,70 (323,67, 337,03)
Grupo3	12-15	2	324,75 $\pm$ 8,80 (312,25, 337,25)
Grupo4	16-19	2	313,75 $\pm$ 8,80 (301,25, 326,25)
Grupo5	$\geq 20$	1	294,17 $\pm$ 12,44 (276,50, 311,84)
95% La diferencia significativa mínima de Fisher (LSD)			
Comparación	Diferencia		$\pm$ Límites
control – grupo1*	9,29		7,83
control – grupo2	-2,19		10,56
control – grupo3	3,41		18,29
control – grupo4	14,41		18,29
control – grupo5*	33,90		25,44
grupo1 – grupo2*	-11,48		11,33
grupo1 – grupo3	-5,89		18,75
grupo1 – grupo4	5,11		18,75
grupo1 – grupo5	24,69		25,76
grupo2 – grupo3	5,60		20,04
grupo2 – grupo4	16,60		20,04
grupo2 – grupo5*	36,18		26,72
grupo3 – grupo4	11,00		24,99
grupo3 – grupo5	30,58		30,61
grupo4 – grupo5	19,58		30,61

\* estadísticamente significativo

El subcampo macular de 6 mm externo mostró una diferencia significativa entre los diferentes subgrupos de la duración de la diabetes ( $F_{(5,55)} = 3,24$ ,  $p = 0,013$ ) (Tabla 8.6).

Las diferencias significativas fueron encontradas entre algunos subgrupos y el grupo de control u otros subgrupos de la duración de la diabetes. El grupo con la duración de diabetes de  $\geq 20$  años mostró una disminución en el subcampo macular externo en comparación con los controles. El grupo con la duración de diabetes de 8 - 11 años mostró un aumento en el subcampo macular externo en comparación con el grupo con la duración de diabetes de 4 - 7 años. Los grupos con la duración de diabetes de 16 - 19 y de  $\geq 20$  años mostraron una disminución en el subcampo macular externo en comparación con el grupo de la duración de 8 - 11 años. El grupo con la duración de diabetes  $\geq 20$  años mostró una disminución en el subcampo macular externo en comparación con el grupo con la duración de diabetes de 12 - 15 años. Hay una tendencia general que muestra una disminución gradual en el espesor con una duración de la diabetes de  $> 7$  años.

**Tabla 8.6: La media del espesor del subcampo macular 6mm externo según la duración de la diabetes**

Subcampo macular 6mm externo			
Grupo	Duración de la diabetes	n	Media $\pm$ EE (límites del IC 95%)
Control	0	29	282,85 $\pm$ 2,2 (279,72, 285,97)
Grupo1	4-7	16	276,67 $\pm$ 2,9 (272,46, 280,87)
Grupo2	8-11	7	289,07 $\pm$ 4,5 (282,71, 295,43)
Grupo3	12-15	2	287,21 $\pm$ 8,4 (275,31, 299,11)
Grupo4	16-19	1	261,67 $\pm$ 11,9 (244,85, 278,49)
Grupo5	$\geq 20$	1	249,92 $\pm$ 11,9 (233,10, 266,74)
95% La diferencia significativa mínima de Fisher (LSD)			
Comparación	Diferencia		$\pm$ Límites
control – grupo1	6,18		7,41
control – grupo2	-6,22		10,02
control – grupo3	-4,36		17,39
control – grupo4	21,18		24,20
control – grupo5*	32,93		24,20
grupo1 – grupo2*	-12,41		10,78
grupo1 – grupo3	-10,55		17,84
grupo1 – grupo4	15,00		24,53
grupo1 – grupo5*	26,75		24,53
grupo2 – grupo3	1,86		19,08
grupo2 – grupo4*	27,4		25,44
grupo2 – grupo5*	39,15		25,44
grupo3 – grupo4	25,54		29,14
grupo3 – grupo5*	37,29		29,14
grupo4 – grupo5	11,75		33,65

\* estadísticamente significativo

La media del espesor de la CCGPI mostró una diferencia significativa entre los diferentes subgrupos de duración de la diabetes (Kruskal-Wallis = 13,07,  $p = 0,023$ ) (Tabla 8.7). El grupo con duración de la diabetes 16 - 19 años mostró una disminución significativa del CCGPI en comparación con el grupo de diabéticos de 8 - 11 años. Hay una tendencia general que muestra una disminución gradual en el espesor con una duración la diabetes de  $> 7$  años.

**Tabla 8.7: La media de la CCGPI según la duración de la diabetes**

Media CCGPI			
	Duración de la diabetes	n	Media $\pm$ EE (limites del IC 95%)
Control	0	29	82,56 $\pm$ 1,02 (81,11, 84,01)
Grupo1	4-7	17	80,51 $\pm$ 1,34 (78,61, 82,41)
Grupo2	8-11	7	86,33 $\pm$ 2,08 (83,38, 89,29)*
Grupo3	12-15	2	79,50 $\pm$ 3,90 (73,97, 85,03)
Grupo4	16-19	2	69,33 $\pm$ 3,90 (63,81, 74,86)*
Grupo5	$\geq 20$	1	69,33 $\pm$ 5,51 (61,52, 77,15)
Los intervalos de confianza de 95% de Bonferroni			
Comparación	Diferencia		$\pm$ Limites
Grupo2 - Grupo4*	39,93		39,7

\* estadísticamente significativo

### 8.5.5. La media del espesor retiniano en relación con la HbA1c

Con el fin de comparar las medias de los espesores maculares según la hemoglobina glicosilada, se subdividió la HbA1c en seis grupos: grupo 1: 5,0 - 5,6%, grupo 2: 5,7 - 6,3%, grupo 3: 6,4 - 7,0%, grupo 4: 7,1 - 7,7%, grupo 5: 7,8 - 8,4% y grupo 6: 8,5 - 9,1% (Tabla 8.8). Se encontró una diferencia total que fue estadísticamente significativa en el espesor del subcampo macular central en relación con el nivel de la HbA1c ( $F_{(5,56)} = 2,45$ ,  $p = 0,046$ ).

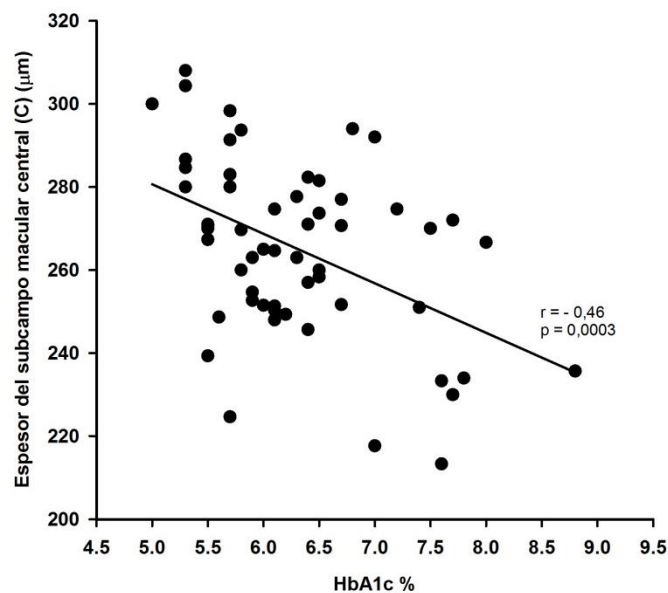
El subcampo macular central mostró un adelgazamiento que fue estadísticamente significativo en el grupo de diabéticos con la HbA1c de 7,1 - 7,7% (grupo 4) en comparación con el grupo control (grupo1) (Tabla 8.8). Los subcampos maculares internos y externos no fueron diferentes según el nivel de la HbA1c (subcampos maculares internos:  $F_{(5,55)} = 1,00$ ,  $p = 0,43$ ; subcampos maculares externos:  $F_{(5,55)} = 0,94$ ,  $p = 0,46$ ), y el espesor de la CCGPI tampoco cambió significativamente según el nivel de la HbA1c (Kruskal-Wallis = 4,04,  $p = 0,54$ ).

**Tabla 8.8: La media del subcampo macular central según la HbA1c**

Tabla 6.6. La media del subcampo macular central según la HbA1c			
Grupo	HbA1c	n	Media±EE (límites del IC 95%)
Grupo1	5 - 5,6	12	277,56±5,81 (269,30, 285,81)
Grupo2	5,7 - 6,3	21	265,07±4,39 (258,83, 271,31)
Grupo3	6,4 - 7,0	14	266,61±5,38 (258,97, 274,25)
Grupo4	7,1 - 7,7	7	249,19±7,61 (238,38, 260,0)
Grupo5	7,8 - 8,4	2	250,33±14,24 (230,12, 270,55)
Grupo6	8,5 - 9,1	1	235,67±20,14 (207,08, 264,26)
95% La diferencia significativa mínima de Fisher (LSD)			
Comparaciones		Diferencia	± Límites
Grupo1 - Grupo4*		28,37	19,23
* estadísticamente significativo			

### 8.5.6. La correlación entre el espesor del subcampo macular central y la HbA1c en la muestra total

La figura 8.2 muestra la asociación entre el espesor del subcampo macular central y la HbA1c. El subcampo macular central se correlacionó negativamente con la HbA1c en la muestra total ( $F_{(1,56)} = 14,6$ ,  $p = 0,0003$ ,  $R^2 = 21\%$ ,) pero no se encontró ninguna correlación en el grupo de diabéticos ( $F_{(1,27)} = 2,76$ ,  $p = 0,11$ ,  $R^2 = 9,6\%$ ,  $r = -0,31$ ).



**Figura 8.2:** La correlación entre el espesor del subcampo macular central y la HbA1c en la muestra total.  
( $C = 340,2 - 11,92 \times \text{HbA1c}$ )

### 8.5.7. Capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

Se muestran en la tabla 8.9 los valores de la media de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y su sectores y sectores de la hora. No hubo diferencias significativas entre los controles y los diabéticos en las valores de la CFNR mostrado por la prueba t para muestras independientes.

**Tabla 8.9: La media de la CFNR y los sectores.**

		Media $\pm$ DE ( $\mu$ m)		p-valor <sup>†</sup>
		Control (n=27)	Diabético (n=30)	
CFNR		89,93 $\pm$ 8,6	88,57 $\pm$ 7,1	0,52
Sectores de CFNR	S	108,33 $\pm$ 13,9	107,18 $\pm$ 13,8	0,76
	I	118,20 $\pm$ 13,7	115,08 $\pm$ 11,9	0,36
	T	64,51 $\pm$ 9,3	61,27 $\pm$ 9,8	0,77
	N	70,14 $\pm$ 9,5	69,39 $\pm$ 9,3	0,21
Sectores de la hora de CFNR	CH01	88,05 $\pm$ 16,6	89,77 $\pm$ 16,5	0,70
	CH02	86,12 $\pm$ 17,5	81,99 $\pm$ 14,8	0,34
	CH03	60,38 $\pm$ 9,39	58,86 $\pm$ 9,07	0,54
	CH04	64,23 $\pm$ 10,6	67,61 $\pm$ 12,2	0,27
	CH05	91,64 $\pm$ 16,4	90,36 $\pm$ 18,8	0,79
	CH06	129,25 $\pm$ 24,3	130,06 $\pm$ 22,0	0,90
	CH07	133,35 $\pm$ 18,2	128,47 $\pm$ 17,4	0,31
	CH08	65,74 $\pm$ 13,3	61,95 $\pm$ 12,8	0,28
	CH09	50,41 $\pm$ 7,08	47,46 $\pm$ 8,4	0,16
	CH10	77,37 $\pm$ 12,9	74,66 $\pm$ 13,9	0,45
	CH11	129,94 $\pm$ 22,05	125,02 $\pm$ 21,6	0,40
	CH12	107,00 $\pm$ 26,9	106,71 $\pm$ 22,5	0,97
Sectores de CFNR: S: superior; I: inferior; T: temporal; N: nasal; †: prueba T de student para muestras independientes				

### 8.5.8. La media de CFNR según la duración de la diabetes y la HbA1c

El espesor de la CFNR no fue relacionado ni con la duración de la diabetes ( $F_{(5,56)} = 0,12$ ,  $p = 0,99$ ) ni con la HbA1c (Kruskal-Wallis = 3,60,  $p = 0,61$ ).

## 8.5.9. Las correlaciones entre los parámetros del espesor retiniano y la AV

### 8.5.9.1. La correlación de Pearson de la AV y el espesor retiniano en los dos grupos

Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para evaluar las correlaciones entre los espesores de los subcampos maculares (Tabla 8.10) y la AVAC y AVBC fotópica, y entre los parámetros del espesor de la CCGPI y la AVAC y AVBC fotópica de alto y bajo contraste para los grupos control y de los diabéticos.

**Tabla 8.10: Correlación entre los espesores de los subcampos maculares y los parámetros de la CCGPI y la AV fotópica en los dos grupos.**

Agudeza visual				
El coeficiente de correlación de Pearson (p-valor)				
Subcampos maculares	AVAC		AVBC	
	Control	Diabético	Control	Diabético
C	-0,20 (0,31)	0,20 (0,32)	-0,11 (0,60)	0,18 (0,38)
T3	-0,24 (0,22)	0,35 (0,07)	-0,42 (0,033)	0,44 (0,026)
N3	-0,15 (0,45)	0,26 (0,18)	-0,19 (0,34)	0,40 (0,036)
S3	-0,24 (0,21)	0,25 (0,21)	-0,46 (0,019)	0,37 (0,057)
I3	-0,06 (0,76)	0,36 (0,06)	-0,20 (0,31)	0,51 (0,008)
T6	-0,22 (0,25)	0,49 (0,01)	-0,39 (0,047)	0,55 (0,003)
N6	-0,26 (0,17)	0,27 (0,17)	-0,44 (0,02)	0,37 (0,057)
S6	-0,36 (0,06)	0,23 (0,24)	-0,41 (0,035)	0,35 (0,073)
I6	-0,10 (0,057)	0,43 (0,025)	-0,28 (0,15)	0,47 (0,015)
<b>CCGPI</b>				
media	-0,26 (0,17)	0,26 (0,19)	-0,49 (0,001)	0,28 (0,16)
minimum	-0,29 (0,13)	0,22 (0,26)	-0,43 (0,026)	0,18 (0,38)
ST	-0,35 (0,07)	0,17 (0,38)	-0,46 (0,016)	0,19 (0,35)
S	-0,25 (0,18)	0,15 (0,45)	-0,42 (0,003)	0,18 (0,37)
SN	-0,27 (0,17)	0,22 (0,26)	-0,48 (0,013)	0,25 (0,21)
IN	-0,25 (0,18)	0,25 (0,20)	-0,49 (0,009)	0,31 (0,12)
I	-0,10 (0,61)	0,28 (0,14)	-0,31 (0,11)	0,33 (0,09)
IT	-0,30 (0,11)	0,35 (0,07)	-0,53 (0,004)	0,29 (0,14)

AVAC: agudeza visual de alto contraste; AVBC: agudeza visual de bajo contraste; Secoteres de la CCGPI: ST: superotemporal; S:superior; SN: superonasal; IN: inferonasal; I: inferior; IT: inferotemporal

### 8.5.9.2. Los resultados de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante en los en los dos grupos

Se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante para encontrar algún subcampo macular asociado independientemente con la AVAC y AVBC fotópica y mesópica.

En el grupo de control, se encontró un aumento en el espesor del subcampo macular nasal externo (N6) que se asoció independientemente con una mejor AVBC fotópica ( $F = 9,56$ ,  $p = 0,005$ ,  $R^2 = 28,5\%$ ).

En el grupo diabético, se encontró un aumento en el espesor del subcampo macular temporal externo (T6) que se asoció independientemente con una peor AVAC y AVBC fotópicas (AVAC:  $F = 7,33$ ,  $p = 0,012$ ,  $R^2 = 23,4\%$ ; AVBC:  $F = 10,05$ ,  $p = 0,004$ ,  $R^2 = 30,4\%$ ). Se resumieron los resultados de las regresiones en la tabla 8.11.

No se encontró ninguna correlación entre el espesor de la retina y la AV mesópica.

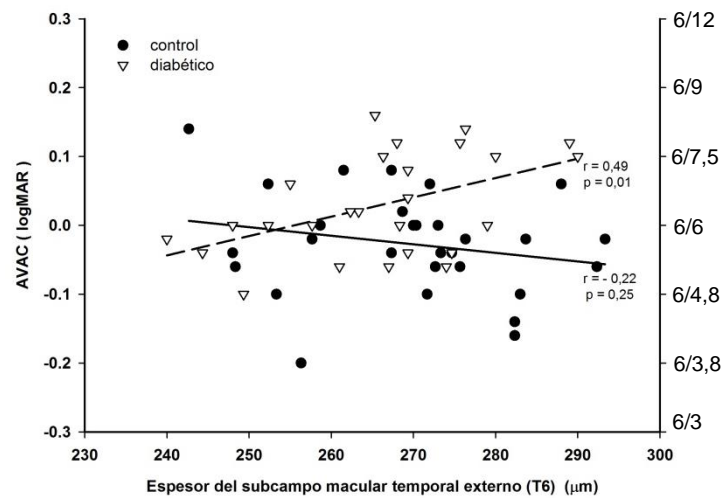
**Tabla 8.11: Resumen de los resultados de las regresiones entre los subcampos maculares y la AV fotópica en los dos grupos.**

Subcampos maculares	Agudeza visual El coeficiente de correlación de Pearson (p-valor)			
	AVAC		AVBC	
	Control	Diabético	Control	Diabético
C	----	----	----	----
T3	----	----	$R^2 = 23,4\%$ $p = 0,012$	$R^2 = 30,4\%$ $p = 0,004$
N3	----	----	----	----
S3	----	----	----	----
I3	----	----	----	----
T6	----	----	----	----
N6	----	----	$R^2 = 28,5\%$ $p = 0,005$	----
S6	----	----	----	----
I6	----	----	----	----

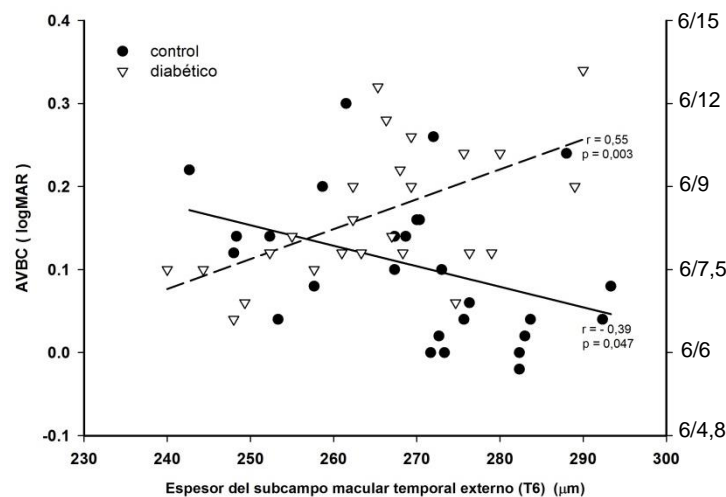


### 8.5.9.3. La asociación entre el espesor del subcampo macular externo y la AV

La figura 8.3 y la figura 8.4 muestran la asociación entre el espesor del subcampo macular temporal externo (T6) y la AVAC y AVBC fotópica en los grupos control y de los diabéticos. El subcampo macular T6 se correlacionó negativamente con la AVBC en el grupo de control y se correlacionó positivamente con la AVAC y la AVBC en el grupo de diabéticos.



**Figura 8.3: La asociación entre el espesor macular de T6 y la AVAC.**  
 $AVAC \text{ vs } T6 \text{ (AVAC diabético} = -0.72 + 0.003 \times T6)$



**Figura 8.4: La asociación entre el espesor macular de T6 y la AVBC.**  
 $AVBC \text{ vs } T6 \text{ (AVBC diabético} = -0.79 + 0.004 \times T6; AVBC \text{ control} = -0.77 - 0.003 \times T6)$

#### 8.5.9.4. La asociación entre los parámetros del espesor de la CCGPI y la AV

No se encontró ninguna correlación en el análisis de regresión lineal múltiple entre ninguno de los parámetros del espesor de la CCGPI y la AVAC y AVBC en el grupo diabético. Se mostró por el análisis de regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante que el espesor del sector inferotemporal (IT) fue el único parámetro de CCGPI asociado independientemente con la AVAC fotópica ( $F = 9,10$ ,  $p = 0,006$ ,  $R^2 = 27,5\%$ ) en el grupo control. Se muestra en las figuras 8.5 y 8.6 la asociación entre el espesor del sector IT de la CCGPI y la AVAC y AVBC en los grupos control y de los diabéticos.

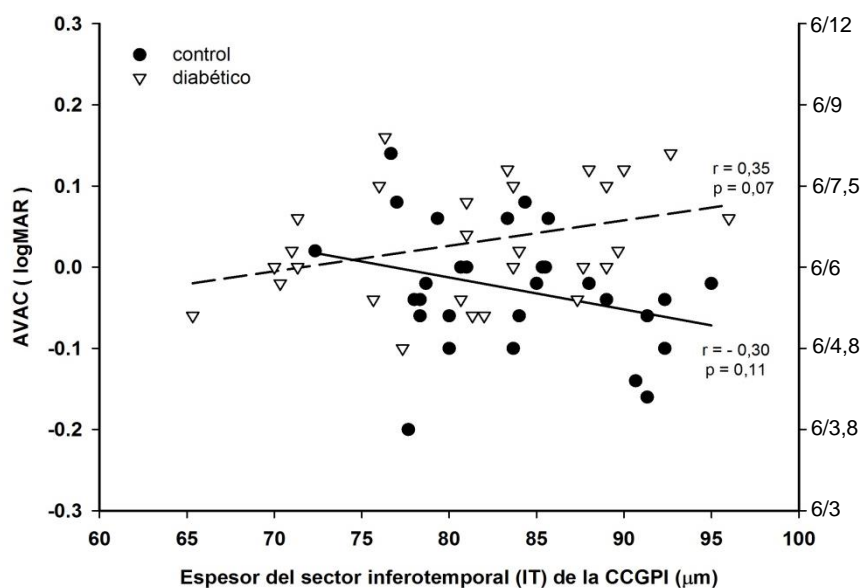
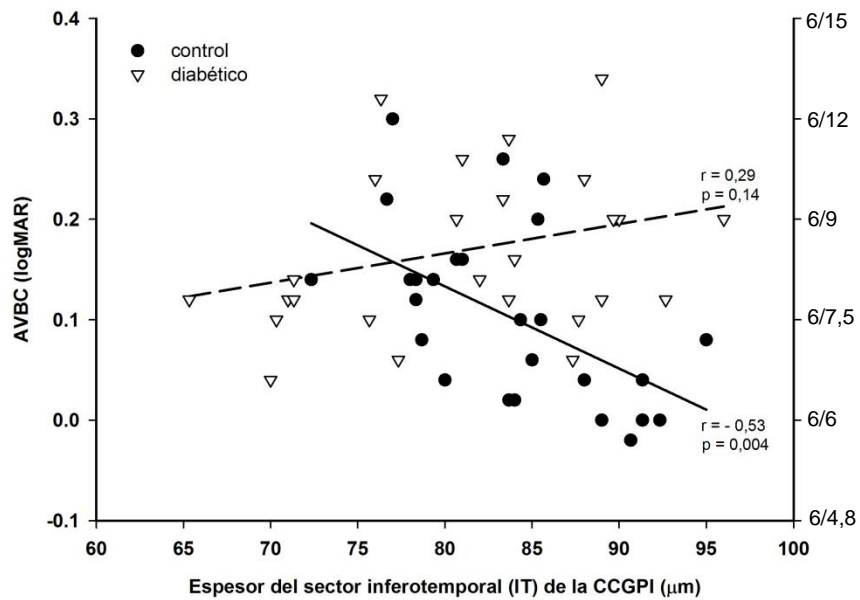


Figura 8.5: La asociación entre el espesor del IT de la CCGPI y la AVAC.



**Figura 8.6: La asociación entre el espesor del IT de la CCGPI y la AVBC.**  
 AVBC vs IT (AVBC grupo de control =  $0.79 - 0.008 \times \text{IT}$ ).

#### 8.5.9.5. La asociación entre el espesor de la CFNR y la VA

No hubo correlación significativa mostrada por la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante entre los parámetros de la CFNR y AV.

## 8.5.10. Las correlaciones entre los parámetros del espesor retiniano y la SC

### 8.5.10.1. La correlación de Pearson de la SC y el espesor retiniano

Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson para evaluar las correlaciones entre los espesores de los subcampos maculares y la sensibilidad al contraste (SC) fotópica y mesópica y entre los parámetros del espesor de la CCGPI y la SC fotópica y mesópica para los grupos control y de los diabéticos (Tabla 8.12 y Tabla 8.13).

**Tabla 8.12: Correlación entre los parámetros del espesor macular y la SC fotópica y mesópica en las tres frecuencias espaciales en el grupo control.**

Sensibilidad al contraste						
El coeficiente de correlación de Pearson (p-valor)						
Subcampos maculares	Fotópica			Mesópica		
	0,5 cpg	1 cpg	2 cpg	0,5 cpg	1 cpg	2 cpg
Clavg	0,26 (0,18)	0,43 (0,02)	0,43 (0,02)	0,59 (0,001)	0,51 (0,006)	0,56 (0,002)
T3avg	0,09 (0,66)	0,27 (0,17)	0,39 (0,04)	0,55 (0,003)	0,55 (0,003)	0,63 (0,0003)
N3avg	0,12 (0,55)	0,34 (0,07)	0,26 (0,18)	0,51 (0,006)	0,46 (0,01)	0,58 (0,001)
S3avg	0,09 (0,63)	0,34 (0,07)	0,24 (0,22)	0,45 (0,02)	0,44 (0,02)	0,56 (0,002)
I3avg	0,09 (0,64)	0,23 (0,24)	0,33 (0,08)	0,40 (0,03)	0,44 (0,02)	0,56 (0,002)
T6avg	0,14 (0,48)	0,46 (0,01)	0,15 (0,44)	0,35 (0,07)	0,45 (0,02)	0,35 (0,07)
N6avg	0,15 (0,45)	0,54 (0,003)	0,17 (0,38)	0,28 (0,15)	0,37 (0,05)	0,45 (0,02)
S6avg	0,24 (0,21)	0,56 (0,002)	0,17 (0,39)	0,23 (0,25)	0,32 (0,09)	0,46 (0,01)
I6avg	0,12 (0,54)	0,37 (0,06)	0,11 (0,58)	0,14 (0,49)	0,25 (0,20)	0,33 (0,09)
CCGPI						
media	0,19 (0,33)	0,27 (0,17)	0,19 (0,34)	0,24 (0,22)	0,33 (0,09)	0,45 (0,02)
minimum	0,25 (0,20)	0,25 (0,20)	0,19 (0,35)	0,20 (0,31)	0,25 (0,19)	0,43 (0,02)
ST	0,24 (0,22)	0,37 (0,05)	0,36 (0,06)	0,36 (0,06)	0,52 (0,01)	0,54 (0,003)
S	0,21 (0,28)	0,30 (0,12)	0,23 (0,25)	0,19 (0,34)	0,31 (0,11)	0,43 (0,02)
SN	0,15 (0,45)	0,28 (0,15)	0,05 (0,81)	0,19 (0,34)	0,20 (0,31)	0,37 (0,05)
IN	0,21 (0,29)	0,20 (30)	0,02 (0,91)	0,20 (0,31)	0,18 (0,36)	0,36 (0,06)
I	0,09 (0,65)	0,09 (0,65)	0,07 (0,71)	0,05 (0,81)	0,12 (0,56)	0,30 (0,12)
IT	0,11 (0,56)	0,23 (0,25)	0,18 (0,37)	0,33 (0,09)	0,38 (0,05)	0,40 (0,03)

Secotres de la CCGPI: ST: superotemporal; S: superior; SN: superonasal; IN: inferonasal; I: inferior; IT: inferotemporal

**Tabla 8.13: Correlación entre los parámetros del espesor macular y la SC fotópica y mesópica en las tres frecuencias espaciales en el grupo de diabéticos.**

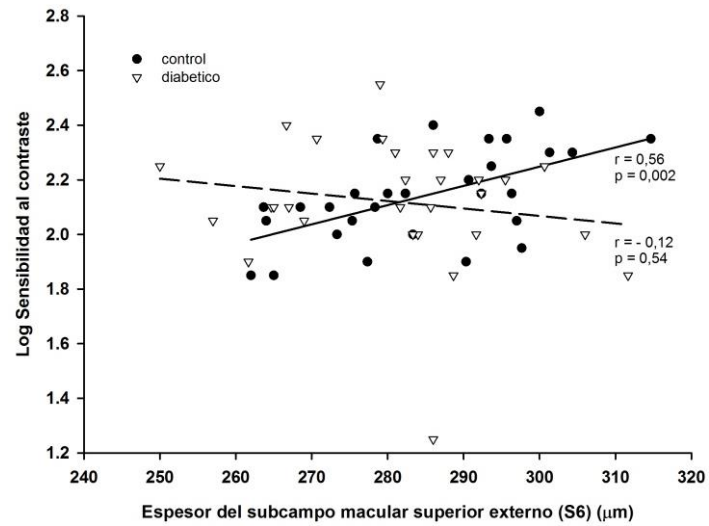
Sensibilidad al contraste El coeficiente de correlación de Pearson (p-valor)						
Subcampos maculares	Fotópica			Mesópica		
	0,5 cpg	1 cpg	2 cpg	0,5 cpg	1 cpg	2 cpg
C1avg	0,01 (0,98)	0,04 (0,84)	0,23 (0,25)	0,43 (0,03)	0,37 (0,06)	0,26 (0,19)
T3avg	-0,12 (0,54)	-0,002 (0,99)	-0,09 (0,64)	0,42 (0,03)	0,17 (0,39)	0,20 (0,32)
N3avg	-0,08 (0,70)	-0,0002 (1,0)	-0,05 (0,81)	0,42 (0,03)	0,20 (0,32)	0,20 (0,31)
S3avg	-0,14 (0,50)	-0,02 (0,92)	-0,12 (0,55)	0,37 (0,06)	0,16 (0,42)	0,18 (0,37)
I3avg	-0,04 (0,83)	0,06 (0,76)	-0,08 (0,68)	0,29 (0,14)	0,15 (0,44)	0,19 (0,33)
T6avg	-0,16 (0,43)	-0,15 (0,46)	-0,23 (0,26)	0,27 (0,18)	0,09 (0,67)	0,10 (0,64)
N6avg	-0,32 (0,10)	-0,17 (0,39)	-0,22 (0,26)	0,28 (0,16)	0,13 (0,51)	0,14 (0,48)
S6avg	-0,22 (0,27)	-0,12 (0,54)	-0,20 (0,32)	0,24 (0,23)	0,10 (0,63)	0,10 (0,62)
I6avg	-0,17 (0,40)	-0,10 (0,62)	-0,19 (0,35)	0,28 (0,15)	0,11 (0,60)	0,15 (0,45)
<b>CCGPI</b>						
media	0,04 (0,83)	0,12 (0,54)	0,02 (0,92)	0,13 (0,50)	0,10 (0,61)	0,16 (0,42)
minimum	0,06 (0,77)	0,13 (0,50)	0,03 (0,88)	0,19 (0,32)	0,15 (0,44)	0,26 (0,18)
ST	0,15 (0,43)	0,18 (0,36)	0,06 (0,76)	0,12 (0,54)	0,10 (0,61)	0,11 (0,57)
S	0,07 (0,71)	0,16 (0,41)	0,04 (0,82)	0,10 (0,60)	0,06 (0,77)	0,14 (0,48)
SN	-0,04 (0,83)	0,09 (0,65)	0,01 (0,96)	0,12 (0,53)	0,08 (0,67)	0,15 (0,45)
IN	-0,06 (0,75)	0,02 (0,92)	-0,04 (0,84)	0,12 (0,52)	0,09 (0,63)	0,12 (0,54)
I	0,06 (0,76)	0,14 (0,47)	0,03 (0,87)	0,19 (0,34)	0,16 (0,42)	0,23 (0,24)
IT	0,11 (0,57)	0,15 (0,44)	0,07 (0,73)	0,09 (0,67)	0,09 (0,63)	0,17 (0,39)
Secotares de la CCGPI: ST: superotemporal; S: superior; SN: superonasal; IN: inferonasal; I: inferior; IT: inferotemporal						

### 8.5.10.2. Los resultados de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante en los dos grupos en condiciones fotópicas

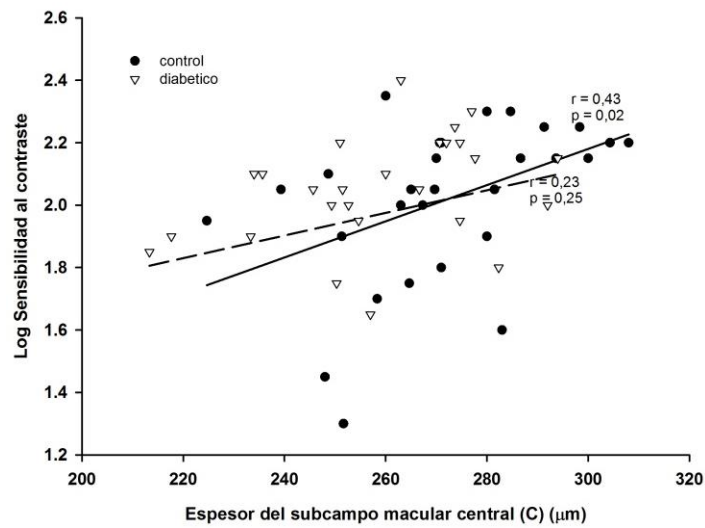
Como se muestra por la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante que se encontró en el grupo control un aumento en el espesor del subcampo macular superior externo (S6) que se asoció independientemente con una mejor SC fotópica a 1 cpg ( $F = 11,83$ ,  $p = 0,002$ ,  $R^2 = 31,3\%$ ) (Figura 8.7), y un aumento en el espesor del subcampo macular central (C) que se asoció independientemente con una mejor SC fotópica a 2 cpg ( $F = 5,99$ ,  $p = 0,02$ ,  $R^2 = 18,7\%$ ) (Figura 8.8). En el grupo de diabéticos, no se encontró ninguna correlación por la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante entre los parámetros de espesor retiniano y la SC fotópica (Tabla 8.14).

**Tabla 8.14: Resumen de los resultados de las regresiones entre los subcampos maculares y la SC fotópica en los dos grupos.**

SC Fotópica							
Subcampo macular	Frecuencia espacial (cpg)	Control			Diabético		
		0,5	1	2	0,5	1	2
C		----	----	$R^2 = 18,7\%$ $p = 0,02$	----	----	----
T3		----	----	----	----	----	----
N3		----	----	----	----	----	----
S3		----	----	----	----	----	----
I3		----	----	----	----	----	----
T6		----	----	----	----	----	----
N6		----	----	----	----	----	----
S6		----	$R^2 = 31,3\%$ $p = 0,002$	----	----	----	----
I6		----	----	----	----	----	----



**Figura 8.7:** La correlación entre el espesor del subcampo macular de S6 y la SC fotópica a 1 cpd en el grupo control.  
(Control:  $\log SC \text{ 1 cpd fotópica} = 0,14 + 0,007 \times S6$ )



**Figura 8.8:** La correlación entre el espesor del subcampo macular de C y la SC fotópica a 2 cpd en el grupo control.  
(Control:  $\log SC \text{ 2 cpd fotópica} = 0,44 + 0,01 \times C$ )

### 8.5.10.3. Los resultados de la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante en los dos grupos en condiciones mesópicas

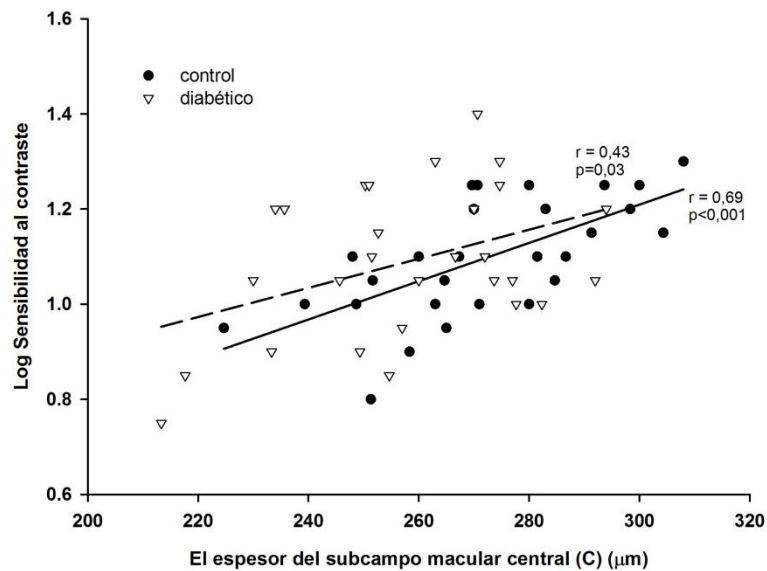
En el grupo control, hubo un aumento en el subcampo macular central (C) que se asoció independientemente con una mejor SC mesópica a 0,5 cpg ( $F = 19,97$ ,  $p = 0,0001$ ,  $R^2 = 44,4\%$ ) y un aumento en el espesor macular temporal interno (T3) que se asoció independientemente con una mejor SC mesópica en 1 y 2 cpg, respectivamente (1 cpg:  $F = 11,11$ ,  $p = 0,003$ ,  $R^2 = 29,9\%$ ; 2cpg:  $F = 26,19$ ,  $p = 0,000$ ,  $R^2 = 51,2\%$ ). En el grupo diabético, hubo un aumento en el subcampo macular central (C) que se asoció independientemente con una mejor SC mesópica a 0,5 cpg ( $F = 5,66$ ,  $p = 0,03$ ,  $R^2 = 18,5\%$ ). Se resumieron los resultados de las regresiones en la tabla 8.15.

**Tabla 8.15: Resumen de los resultados de las regresiones entre los subcampos maculares y la SC mesópica en los dos grupos.**

SC Mesópica							
Subcampo macular	Frecuencia espacial (cpg)	Control			Diabético		
		0,5	1	2	0,5	1	2
C		$R^2 = 44,4\%$ $p = 0,0001$	-----	-----	$R^2 = 18,5\%$ $p = 0,03$	-----	-----
T3		-----	$R^2 = 29,9\%$ $p = 0,003$	$R^2 = 51,2\%$ $p < 0,0001$	-----	-----	-----
N3		-----	-----	-----	-----	-----	-----
S3		-----	-----	-----	-----	-----	-----
I3		-----	-----	-----	-----	-----	-----
T6		-----	-----	-----	-----	-----	-----
N6		-----	-----	-----	-----	-----	-----
S6		-----	-----	-----	-----	-----	-----
I6		-----	-----	-----	-----	-----	-----



Se muestra en la figura 8.9 la correlación entre el espesor del subcampo macular central (C) y la SC mesópica a 0,5 cpg en los grupos control y de los diabéticos. El espesor del subcampo macular central demostró una correlación significativamente positiva con la SC mesópica a 0,5 cpg en ambos grupos.

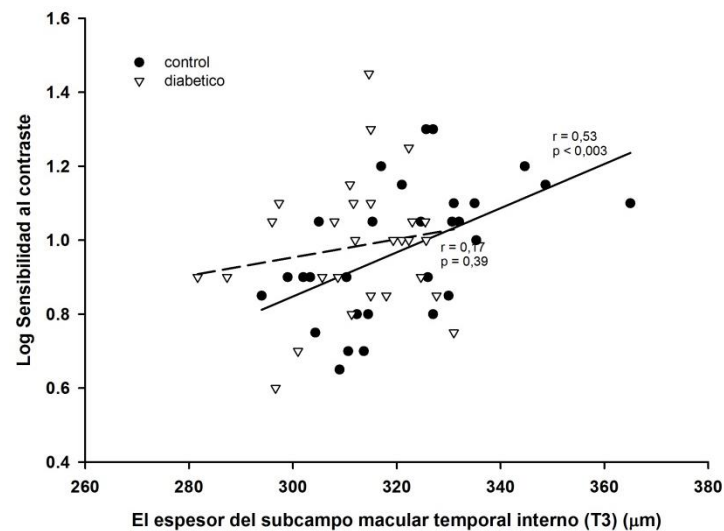


**Figura 8.9:** La correlación entre el espesor del subcampo macular de C y la SC mesópica a 0,5 cpg en los dos grupos.

(Control:  $\log SC \text{ 0,5 cpg mesópica} = 0,002 + 0,004 \times C$ )

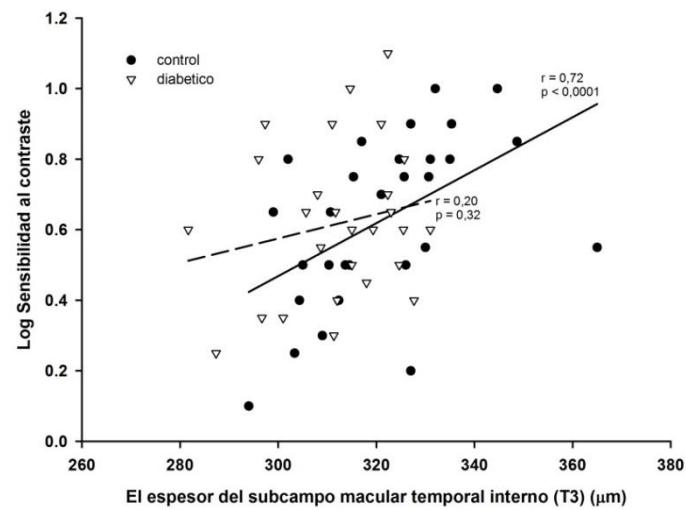
(Diabético:  $\log SC \text{ 0,5 cpg mesópica} = 0,30 + 0,003 \times C$ )

Se muestra en la figura 8.10 la correlación entre el espesor del subcampo macular temporal interno (T3) y la SC mesópica a 1 cpg en los grupos control y de los diabéticos. El espesor del subcampo macular T3 demostró una correlación significativamente positiva con la SC mesópica a 1 cpg en el grupo control.



**Figura 8.10: La correlación entre el espesor del subcampo macular de T3 y la SC mesópica a 1 cpg en el grupo control.**  
(Control:  $\log SC \text{ 1 cpg mesópica} = -0,95 + 0,006 \times T3$ )

Se muestra en la figura 8.11 la correlación entre el espesor del subcampo macular temporal interno (T3) y la SC mesópica a 2 cpg en los grupos control y de los diabéticos. El espesor del subcampo macular T3 demostró una correlación significativamente positiva con la SC mesópica a 2 cpg en el grupo control.

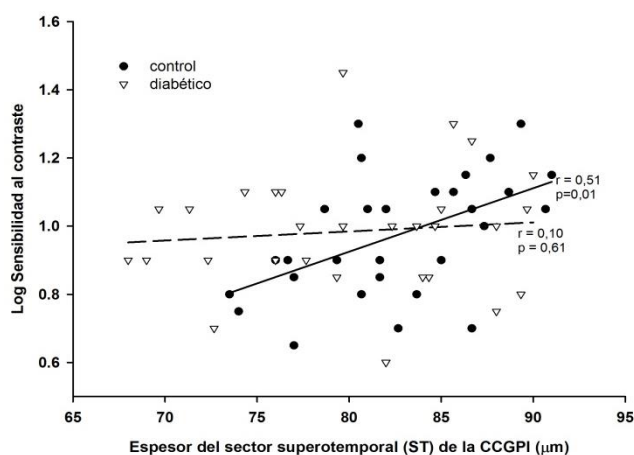


**Figura 8.11: La correlación entre el espesor del subcampo macular de T3 y la SC mesópica a 2 cpg en el grupo control.**

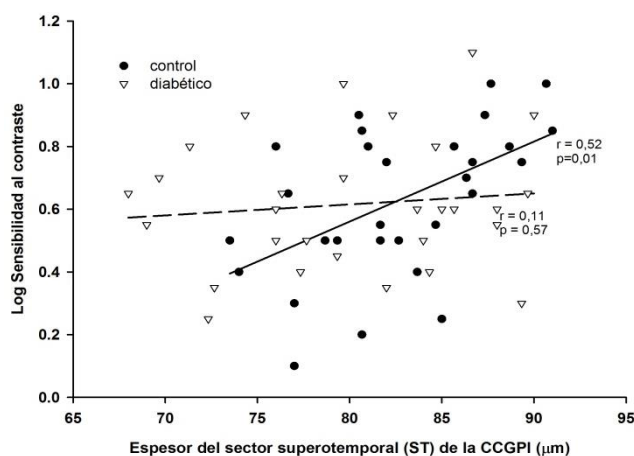
(Control:  $\log SC \text{ 2 cpg mesópica} = -3,13 + 0,012 \times T3$ )

#### 8.5.10.4. La correlación entre el espesor de la CCGPI y la SC

No se encontró ninguna correlación significativa por análisis de regresión lineal entre ninguno de los parámetros del espesor de la CCGPI y la SC fotópica y mesópica en las tres frecuencias espaciales en el grupo diabético. En el grupo control, se mostró por la regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante que el espesor del sector superotemporal (ST) fue el único parámetro de CCGPI que se asoció independientemente con la SC mesópica en frecuencias espaciales de 1 y 2 cpg ( $F = 9,40$ ,  $p = 0,005$ ,  $R^2 = 26,6\%$ ;  $F = 10,63$ ,  $p = 0,003$ ,  $R^2 = 29,01\%$ ) (Figura 8.12 y Figura 8.13).



**Figura 8.12: La correlación entre el espesor ST de la CCGPI y la SC mesópica a 1 cpg en el grupo control.**  
(Control logSC 1 cpg mesópica =  $-0,56 + 0,019 \times ST$ )



**Figura 8.13: La correlación entre el espesor ST de la CCGPI y la SC mesópica a 2 cpg en el grupo control.**  
(Control logSC 2 cpg mesópica =  $-1,48 + 0,026 \times ST$ )

#### **8.5.11. Las correlaciones del espesor retiniano con la duración de la diabetes, HbA1c y/o IMC**

Los subcampos maculares y los parámetros del espesor de la CCGPI no se asociaron significativamente con la duración de la diabetes, la hemoglobina glicosilada o el índice de masa corporal en el grupo de diabéticos.

## **8.6. Discusión**

Los hallazgos del presente estudio mostraron que los diabéticos tipo 2 sin retinopatía mostraron unas reducciones localizadas en los subcampos maculares y una AV reducida que se relacionó con el aumento del espesor del subcampo macular temporal externo. Además, se estableció una correlación positiva entre el aumento del espesor del subcampo macular central y la SC mesópica a 0,5 cpg.

### **8.6.1. Los cambios del espesor retiniano**

Verma et.al.<sup>262</sup> mostraron una disminución significativa en el espesor retiniano central en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía en el grupo de edad entre 40-45 años en comparación con los controles y no se encontró ninguna diferencia en los diabéticos mayores de 45 años. La media del espesor macular central en el presente estudio fue medido para los sujetos entre 47 y 72 años y el número de sujetos en el grupo de edad menos de 50 años fue bajo para hacer una comparación con el estudio de Verma et al. Otro estudio que comparó el espesor retiniano con el amplitud del mfERG en los diabéticos adolescentes de tipo 1 y tipo 2<sup>247</sup> encontró que los diabéticos adolescentes de tipo 2 mostraron una disminución del espesor de la retina en comparación con los controles, mientras que los diabéticos adolescentes del tipo 1 no mostraron ninguna diferencia significativa. La amplitud del mfERG también fue reducido en el tipo 2, concluyendo que hubo una neurodegeneración retiniana temprana en estos últimos.<sup>247</sup> Sin embargo, sus pacientes diabéticos de tipo 2 fueron más jóvenes y la duración media de la diabetes más corta que en el presente estudio.

El subcampo macular interno de 3 mm es el área pericentral alrededor del centro macular. Se encontró en el presente estudio una disminución de 7,25 micras en la media del espesor del subcampo macular 3mm interno (zona pericentral) en el grupo de diabéticos en comparación

con los controles. Un estudio<sup>263</sup> que mostró una disminución en el espesor macular pericentral en diabéticos tipo 1 sin retinopatía en comparación con los controles, no alcanzó significación mientras que aquellos con retinopatía diabética mínima mostraron una diferencia significativa en comparación con los controles.<sup>263</sup> Se atribuyeron sus resultados a la hipótesis de la pérdida del tejido neural<sup>58</sup> en las primeras etapas de la retinopatía, que está marcada sobre todo en una zona donde las células neurogliales son más gruesas que es la zona que rodea a la fovea (el área pericentral).<sup>263</sup> Es sabido que los nutrientes y el metabolismo en las neuronas están regulados por las células gliales.<sup>58</sup> Srinivasan et al.<sup>255</sup> concluyeron que el adelgazamiento en el área macular puede ser detectado antes de los cambios en el espesor de las capas neuroretinianas en las etapas muy tempranas de la retinopatía diabética y atribuyeron sus resultados a la degeneración de las células gliales.<sup>255</sup> Si esto se aplica a los resultados del presente estudio, como en el presente estudio se mostró un adelgazamiento en los subcampos maculares central y pericentral, se podría sugerir que las células gliales degeneran incluso antes de la aparición de la retinopatía.

Otras investigaciones demostraron un aumento significativo en el espesor macular en pacientes diabéticos tipo 2 sin retinopatía en el espesor total,<sup>264</sup> en el área foveal<sup>173</sup> o en algunas cuadrantes.<sup>246, 265</sup> Estos estudios atribuyeron sus resultados a la vulnerabilidad de la zona macular a ser afectada por edema debido a su naturaleza avascular. La duración media de la diabetes sin embargo era mayor que en el presente estudio<sup>264, 265</sup> o no se mencionaba.<sup>173</sup> La hemoglobina glicosilada tampoco se informó en todos los estudios excepto en uno.<sup>246</sup> Podría ser que el control del nivel de glucosa no fue estabilizado (alto nivel de continua de la glucosa) desde el diagnóstico como la hiperglucemia afecta a la incidencia de la progresión de la RD<sup>41, 266</sup> y el edema macular clínicamente significativo.<sup>41</sup> Otros investigadores<sup>7, 8, 18</sup> no mostraron diferencias significativas entre los diabéticos sin retinopatía y los sujetos sanos y

justificaron sus resultados debido a que la duración de la diabetes fue más larga en el grupo con retinopatía que en aquellos sin retinopatía.

Los parámetros del espesor de la CCGPI en el presente estudio no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos, aunque hubo una tendencia de los parámetros del espesor a ser menores que en los controles lo que concuerda con los hallazgos de los estudios previos.<sup>87, 255, 267</sup> Por otro lado, otros estudios<sup>86, 248, 268</sup> encontraron que el espesor fue reducido en los diabéticos en comparación con sujetos sanos, pero la duración media de la diabetes fue más larga que en el presente estudio ( $10^{248}$  y  $14^{86}$  años). Esto concuerda con la conclusión de Toprak et al.<sup>269</sup> que encontraron una asociación de la disminución del espesor de la CFNR con una duración de la diabetes de  $\geq 10$  años.



### **8.6.2. La diferencia en el espesor macular según sexo**

Los presentes resultados mostraron que los hombres tenían un subcampo macular central más grueso en comparación con las mujeres aunque no significativo en los diabéticos. Oshitari et al.<sup>270</sup> encontraron que la mácula de los hombres fue significativamente más gruesa que la de las mujeres en los diabéticos sin retinopatía. También Chalam et al.<sup>271</sup> encontraron un aumento del espesor macular central, interno y nasal externo en los hombres en comparación con las mujeres con diabetes, con y sin retinopatía. Browning et al.,<sup>272</sup> por otro lado, no encontraron ningún cambio en el espesor macular central según sexo. Los estudios previos que encontraron una diferencia significativa entre hombres y mujeres pueden justificarse por un mayor tamaño de muestra<sup>270, 271</sup> en comparación con el presente estudio y/o por un mayor rango de duración de la diabetes.<sup>271</sup>

### **8.6.3. La media de los subcampos maculares y de la CCGPI según la duración de la diabetes**

Se encontró una disminución estadísticamente significativa en los espesores maculares central e interno en los diabéticos con una duración de la diabetes de 4-7 años en comparación con los controles. El subcampo macular externo y la CCGPI mostraron la misma tendencia pero no fue significativa.

Los subcampos maculares internos y externos mostraron una diferencia significativa en el espesor medio entre el grupo de diabéticos con la duración de 4-7 años y de aquellos con la duración de 8-11 años mostrando un aumento del espesor medio. Oshitari et al.<sup>270</sup> reportaron que los diabéticos sin retinopatía muestran una disminución en el espesor macular y los diabéticos en las etapas tempranas de la retinopatía muestran un aumento en el espesor macular (“Retinopatía diabética pre-proliferativa - RDPP”), lo que sugiere que los cambios neuronales preceden a los cambios vasculares.<sup>270</sup> El grupo de investigación del Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) ha informado que el control intensivo de la glucemia podría exacerbar la retinopatía en diabéticos que ya tienen retinopatía y con un mal control de la glucemia,<sup>273</sup> sin embargo, esto no se aplicaría a los presentes hallazgos. Vale la pena mencionarlo para tenerlo en cuenta a la hora de analizar los cambios según la duración de diabetes en el presente estudio.

En el presente estudio, el aumento en el espesor macular según la duración de la diabetes 8 - 11 años no podría explicarse por la presencia temprana de retinopatía porque después de 11 años de duración de la diabetes el espesor retiniano disminuyó. Por lo tanto es posible que el control glucémico fuera bien controlada después del diagnóstico en los primeros 7 años de duración de la diabetes y después se pasara a una inestabilidad de control de la glucosa entre 8 - 11 años que causara una hinchazón temporal (aumento temporal del espesor retiniano<sup>274</sup>) de las neuronas retinianas<sup>41, 79</sup> o células gliales<sup>39</sup> como resultado de la alteración de la barrera

hematorretiniana (BHR) en esta etapa antes de la aparición de la retinopatía (la fuga vascular).<sup>36, 50</sup> Después de 11 años de tener diabetes, los sujetos diabéticos tenían una estabilidad de la glucemia que se reflejó por la disminución del espesor después de 11 años, lo que también puede causar la vuelta al estado normal de permeabilidad de la barrera hematorretiniana<sup>275</sup> ya que la permeabilidad de la BHR se correlacionó con los niveles de HbA1c bien controlados.

Esto refleja el proceso de reversibilidad de la permeabilidad de la BHR al rango normal cuando los niveles de glucosa se estabilizan.<sup>275</sup> Esta explicación se basa en un estudio realizado por Lobo et al.<sup>275</sup> que siguieron los sujetos diabéticos tipo 2 con RD no proliferativa (nivel de 20 y 35 [sólo microaneurismas o microaneurismas y hemorragias y/o exudados duros, respectivamente] en la escala de clasificación de la retinopatía de ETDRS-Wisconsin) durante tres años y encontraron que durante el seguimiento hubo zonas con una variabilidad en el aumento del espesor, mientras que no había ninguna variabilidad en el espesor en otras visitas clínicas: esto se atribuye a la presencia de un “edema extracelular”.<sup>275</sup> Después, el espesor continúa a reduciéndose en el presente estudio (con el aumento de la duración de la diabetes) que podría reflejar la neurodegeneración.<sup>79</sup> Esta es una hipótesis basada en los resultados del presente estudio y que no podría ser confirmada dado el bajo número de sujetos en el grupo de duración de la diabetes de > 7 años.<sup>269</sup>

#### **8.6.4. La media de los espesores maculares y CCGPI según la HbA1c**

El grupo diabético con la HbA1c de 7,1 - 7,7% mostró una disminución significativa en el espesor del subcampo macular central en comparación con los controles. Esto podría explicarse por la hipótesis de que la disminución del espesor se asocia con los niveles de la  $HbA1c \geq 7\%$ .<sup>269</sup> Como no hay cambios significativos en los espesores de los subcampos maculares internos y externos y en CCGPI en relación con nivel de HbA1c, esto puede indicar que el nivel de la HbA1c afecta el subcampo macular central más que los subcampos internos y el externos y la CCGPI antes de la aparición de retinopatía.

### 8.6.5. Capa de fibras nerviosas de la retina

No se mostró en el presente estudio ninguna diferencia en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en los diabéticos en comparación con los controles. Aunque no se encontraron diferencias significativas, Oshitari et al.<sup>270</sup> encontraron una tendencia a la disminución del espesor de la CFNR superior e inferior. Esto concuerda con el estudio de Lung et al.<sup>276</sup> en el que no hubo diferencias significativas en el espesor de la CFNR en diabéticos tipo 2 sin retinopatía pero hubo una disminución de la función de la retina utilizando el electrorretinograma multifocal mundial de flash (MOFO mfERG) y el examen del CV, concluyendo que la disfunción visual precede los cambios estructurales retinianos en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía. Verma et al. concluyeron lo mismo.<sup>262</sup> Özdek et al.,<sup>277</sup> Tekeli et al.<sup>278</sup> y Zhu et al.<sup>203</sup> tampoco encontraron ningún cambio significativo en el espesor de la CFNR en diabéticos tipo 2 sin retinopatía en comparación con los controles. Srinivasan et al.<sup>255</sup> no encontraron ningún cambio significativo en el espesor de la CFNR en los diabéticos sin retinopatía (tipo 1 y 2 combinados) en comparación con los controles. En otros estudios, el espesor de la CFNR fue menor en diabéticos tipo 2 sin retinopatía en comparación con los controles<sup>246, 247, 252, 268, 279</sup> y los diabéticos tipo 1 sin retinopatía.<sup>280</sup>

La duración de la diabetes y la hemoglobina glicosilada se correlacionaron con el daño de la CFNR. Sugimoto et al. mostraron que el espesor de la CFNR se redujo en relación con el aumento en la HbA1c.<sup>253</sup> Toprak et al. encontraron una asociación entre la disminución del espesor de la CFNR y el aumento de la HbA1c de  $\geq 7\%$  y con una duración de la diabetes más larga de  $\geq 10$  años.<sup>269</sup> Aunque se ha demostrado que la disminución del espesor de la CFNR avanza con la progresión de RD,<sup>266</sup> la comparación de los resultados del presente estudio con los resultados de los estudios previos implica que el espesor de la CFNR disminuye en diabéticos sin retinopatía con la mayor duración de la diabetes y con una HbA1c más alta antes de la aparición de la retinopatía. La falta de diferencias encontradas en

el espesor de la CFNR del presente estudio podría ser debido a la duración corta de la diabetes (media de 8 años) y la media de HbA1c  $< 7\%$  (6,8%) en referencia al estudio de Toprak et al.<sup>269</sup> El énfasis en los estudios previos muestra que el nivel de control de la glucemia es un factor importante en la disminución del espesor de la CFNR.

#### **8.6.6. Correlación entre el espesor retiniano y la AVAC y AVBC fotópica en los dos grupos**

En el presente estudio la disminución en la AVAC y la AVBC fotópica fue asociada con el aumento del espesor del subcampo macular temporal externo en el grupo de diabéticos. Se encontró en un estudio<sup>173</sup> una asociación entre la AV y el aumento del espesor foveal central y que los cambios del espesor foveal central pueden explicar el 65% de la variación en la AVAC de logMAR. Sin embargo, la correlación fue concluida para los ojos con la misma AV sin tomar en cuenta cada grupo por separado (controles, diabéticos con o sin retinopatía) y por lo tanto es posible que la correlación sea influida más por el grupo de diabéticos con edema macular. Además, el deterioro de la AVAC fue correlacionado con el aumento del espesor macular central en sujetos diabéticos con edema macular.<sup>174, 175, 249, 281</sup> No se encontró ningún estudio que correlacionara la AVBC fotópica con los parámetros del espesor macular en diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

Los hallazgos sobre la correlación entre la AV y el espesor macular en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía en el presente estudio puede sugerir la posibilidad de la presencia de edema macular subclínico en un subconjunto de retinas. Sin embargo, en la comparación de la media de los espesores de los subcampos maculares del presente estudio con los valores de referencia de la red de investigación clínica de retinopatía diabética (DRCR.net) para el edema macular subclínico, y el aumento del espesor de los anillos internos y externos en el modelo del OCT de Cirrus HD-OCT (como se usaba en el presente estudio)<sup>282</sup> por sexo; no se detectó ningún edema en relación con el rango de referencia para los subcampos maculares central, internos y externos (Anexo H). Por lo tanto, esto excluye que algunos de los diabéticos sin retinopatía en nuestra muestra tuvieron edema macular subclínico y también es apoyado por la buena AV clínica estándar de 6/6 o mejor que no puede ser el caso si el edema macular subclínico estaba presente. Se sugiere un proceso inflamatorio temprano<sup>51, 58, 71</sup> en un

subconjunto de retinas antes de la aparición de retinopatía lo que también es apoyado por los resultados de un estudio reciente llevado a cabo en ratones C57BL / 6J<sup>258</sup> que encontró un proceso inflamatorio temprano en la retina interna que precedió las disfunciones del ERG (potenciales oscilatorios) y de las vasculares.

En el grupo control, el subcampo macular nasal externo (N6) se correlacionó negativamente con la AVBC fotópica. El espesor del sector CCGPI temporal inferior (TI) mostró también una correlación negativa con la AVBC fotópica. Lee et al.<sup>283</sup> encontraron una correlación negativa significativa entre el espesor de la capa retiniana interna y la AV, pero la correlación fue débil y los adultos fueron más jóvenes (media de edad 15 años) que los de nuestra muestra. No se encontraron estudios que correlacionaran los parámetros del espesor macular con la AVAC y AVBC fotópica en sujetos sanos de edad mayor (> 45 años).

#### **8.6.7. Correlación entre el espesor retiniano y la AVAC y AVBC mesópica en los dos grupos**

El análisis de regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante no mostró ninguna correlación entre el espesor de la retina y AVAC y AVBC mesópica. No se ha encontrado ningún estudio previo que correlacionara el espesor retiniano con la AV mesópica.



#### **8.6.8. Las correlaciones entre el espesor retiniano y la SC fotópica en los dos grupos**

El grupo de diabéticos no mostró ninguna correlación significativa entre los parámetros del espesor de la retina y la SC fotópica. El grupo control sólo mostró una correlación positiva entre el espesor del subcampo macular superior externo (S6) y la SC en 1cpg. Es digno de mención que en sujetos sanos hay una disminución significativa en el espesor retiniano<sup>261, 284</sup> y una disminución de la SC de frecuencias espaciales intermedias y altas.<sup>285</sup> Sin embargo, no se encontró ningún estudio que correlacionara el espesor retiniano con la SC de frecuencias espaciales bajas fotópica (<1,5 cpg).

### **8.6.9. Las correlaciones entre el espesor retiniano y la SC mesópica en los dos grupos**

En el grupo de diabéticos, el subcampo macular central se correlacionó positivamente con la SC mesópica en la frecuencia espacial de 0,5 cpg. Zhu et al.<sup>203</sup> mostraron una correlación positiva entre el complejo de células ganglionares macular (CCG) en las frecuencias espaciales de 6, 12, 18 cpg, y también mostraron una correlación positiva débil entre la CFNR y las frecuencias espaciales de 12 y 18 cpg.<sup>203</sup> Ambas correlaciones fueron para las frecuencias espaciales altas, no se mostró ninguna correlación con el subcampo macular central y además las frecuencias espaciales analizadas en su estudio fueron 1,5, 2, 3, 6, 12 y 18 de cpg en condiciones de iluminación fotópicas. No se ha encontrado ningún estudio que correlacionara la SC mesópica en las frecuencias espaciales bajas con el espesor retiniano en los diabéticos tipo 2 sin retinopatía para permitir la comparación con los resultados del presente estudio. Ewing et al.<sup>210</sup> encontraron una relación entre la SC y el grado de retinopatía. Si esta hipótesis se aplica en la correlación del presente estudio, entonces la SC foveal en las frecuencias espaciales bajas (<1,5 cpg) se serán afectada por la progresión de la enfermedad antes de la aparición de la retinopatía cuando el subcampo macular se somete a una neurodegeneración (disminución de espesor con una disminución de la SC). Otra hipótesis podría ser que el aumento del espesor central se relacionara con la mejora de la SC de las frecuencias espaciales bajas, es decir, que las frecuencias espaciales bajas no van a ser afectados por la enfermedad. Esta hipótesis estaba basada en un estudio realizado por Hyvarinen et al.<sup>193</sup> que mostró que la SC a las frecuencias espaciales bajas e intermedias mejoraron después de la fotocoagulación y después de la vitrectomía en comparación con la AV que no mostró ninguna mejora después de la fotocoagulación y se comparó con la SC después de la vitrectomía. No se encontró ningún estudio que correlacionara la SC de frecuencias espaciales bajas en diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

#### **8.6.10. Las correlaciones del espesor retiniano con la duración de la diabetes, la HbA1c y/o el IMC en el grupo de diabéticos**

La duración de la diabetes no se correlacionó significativamente con la disminución de los parámetros del espesor de los subcampos maculares. Aunque un estudio previo mostró una correlación lineal con el espesor de la capa de células ganglionares en los diabéticos tipo 1 sin o con retinopatía precoz,<sup>286</sup> esto podría ser porque tenían una mayor duración de la diabetes (14 años) que en el presente estudio (8 años).

La HbA1c no se relacionó con la disminución del espesor retiniano<sup>250, 262, 287</sup> como en los resultados del presente estudio.

El índice de masa corporal no fue correlacionado con ningún parámetro del espesor retiniano en el presente estudio. Hubo un estudio reciente que mostró una correlación débil entre las disminuciones de los subcampos maculares y un aumento en el IMC.<sup>288</sup>

### **8.7. Conclusiones**

El presente estudio ha demostrado que los diabéticos tipo 2 sin retinopatía tenían un adelgazamiento localizado y significativo en los subcampos maculares central, temporal e inferior internos de 3mm en comparación con los controles. La correlación entre el espesor del subcampo macular externo y la AV es indicativa de un proceso inflamatorio temprano en un subconjunto de retinas antes de la aparición de la retinopatía. La correlación entre el espesor del subcampo macular central con la SC mesópica sugiere que las frecuencias más bajas (<1,5 cpg) mostraran mejor SC incluso con la progresión de la enfermedad antes de la aparición de la retinopatía.

## **9. Conclusiones de la tesis**

La presente tesis llegó a las siguientes conclusiones generales. En diabéticos tipo 2 sin retinopatía se encuentra:

- 1) Un deterioro de la AV de alto y bajo contraste en condiciones fotópicas y mesópicas.
- 2) Que la sensibilidad al contraste de frecuencias espaciales bajas  $< 3\text{cpg}$  en condiciones fotópicas y mesópicas es normal.
- 3) Un aumento en el tamaño del disco del halo.
- 4) Una disminución de la sensibilidad en algunas localizaciones del campo visual usando la FDT.
- 5) Que las pruebas de la función visual mesópica mostraron una bastante buena capacidad diagnóstica así como el perímetro FDT.
- 6) Una disminución en el espesor del subcampo macular central e interno.
- 7) Una correlación positiva entre la AV fotópica de alto y bajo contraste y el subcampo macular externo (temporal externo), lo que indica un proceso inflamatorio temprano en un subconjunto de retinas que comienza en la zona 'para-macular'.
- 8) Una correlación positiva entre la SC mesópica a  $0,5\text{ cpg}$  y el subcampo macular central y lo que indica que no hay efecto de la progresión de la enfermedad en las frecuencias espaciales bajas.

## **10. Limitaciones del estudio**

El presente estudio fue transversal y el tamaño de la muestra, aunque fue suficiente para dar una potencia de  $> 85\%$ , se recomienda una muestra más grande con más sujetos en diferentes subgrupos que permitirían más comparaciones. Además, la naturaleza del tipo del presente estudio siendo transversal no permitió hacer un seguimiento de los diabéticos para monitorizar cambios en la retina y tratar al paciente antes de la aparición de la RD

## 11. Recomendaciones clínicas

Sería recomendable tener una batería de pruebas durante un examen rutinario de la vista en diabéticos tipo 2 sin retinopatía que incluya la AV logMAR usando las cartas de Bailey-Lovie para AV de alto y bajo contraste, la prueba del CV usando la FDT y si está disponible, el tamaño del disco del halo ya que todos han mostrado una bastante buena capacidad diagnóstica. El uso de todos ellos juntos le permitirá al/la optometrista determinar hasta qué punto es la disfunción visual. En la tabla 11.1 se muestra el estado de la función visual del sujeto según los puntos de corte determinados en el presente estudio.

Estructuralmente, la correlación de la AV con los cambios del espesor retiniano antes de la aparición de la retinopatía muestra la importancia de monitorizar la magnitud de los daños de estructura-función en diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

**Tabla 11.1: El estado de las funciones visuales del sujeto según los puntos de corte**

Tabla 11.1. El estado de las funciones visuales del sujeto según los puntos de corte					
Función visual			El estado de la función visual del sujeto		
			Normal	Sospechoso	Enfermo
AV (logMAR)	Fotópica	AVAC	< -0,01	-0,01	> -0,01
		AVBC	< 0,09	0,09	> 0,09
	Mesópica	AVAC	< 0,47	0,47	> 0,47
		AVBC	< 0,91	0,91	> 0,91
Tamaño del disco del halo (log arcmin)			< 1,99	1,99	> 1,99
FDT (dB)			< 3,63	3,63	> 3,63

## **12. Direcciones futuras**

Las direcciones futuras sería tener un tamaño muestral mayor y un seguimiento de 3 meses a un año, al menos, para ver si hay un patrón del deterioro visual que podría ser identificado en estos pacientes diabéticos (tipo 2 sin retinopatía) antes de la aparición de la RD. Además, con el avance de la imagen ocular, sería beneficioso el empleo de técnicas de imagen de campo amplio para detectar los cambios tempranos antes de la aparición de la RD.

### 13. Referencias

- 1) World Health Organization. Part1: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: WHO/NCD/NCS/99.2 1999. Available at:[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf). Accessed May 05, 2013.
- 2) American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2016; 39 Suppl 1: S13-22.
- 3) World Health Organization. Global report on diabetes - executive summary: WHO/NMH/NVI/16.3; 2016. Available at:<http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>. Accessed May 02, 2016.
- 4) Gardner T W, Abcouwer S F, Barber A J, Jackson G R. An integrated approach to diabetic retinopathy research. Arch Ophthalmol 2011; 129 (2): 230-235.
- 5) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (7<sup>th</sup> ed) 2015. Available at:<http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed February 19, 2016
- 6) Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2012; 55 (1): 88-93.
- 7) Goldstein D E, Little R R, Lorenz R A, et al. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2004; 27 (7): 1761-1773.
- 8) Nathan D M, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008; 31 (8): 1473-1478.
- 9) World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee: Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO Consultation: WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 2011. Available at:[http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf). Accessed May 05, 2013.
- 10) Higgins G T, Khan J, Pearce I A. Glycaemic control and control of risk factors in diabetes patients in an ophthalmology clinic: what lessons have we learned from the UKPDS and DCCT studies? Acta Ophthalmol Scand 2007; 85 (7): 772-776.
- 11) Holman R R, Paul S K, Bethel M A, Matthews D R, Neil H A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359 (15): 1577-1589.
- 12) Sacks D B, Arnold M, Bakris G L, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011; 34 (6): e61-e99.
- 13) Diabetes Control Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Research Group, Lachin J M, White N H, et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. Diabetes 2015; 64 (2): 631-642.



- 14) King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48 (5): 643-648.
- 15) American Diabetes Association. 5. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2016; 39 Suppl 1: S39-46.
- 16) Klein R, Klein B E, Moss S E. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1997; 157 (6): 650-656.
- 17) Marcuello C, Calle-Pascual A L, Fuentes M, et al. Evaluation of health-related quality of life according to carbohydrate metabolism status: A Spanish population-based study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 872305.
- 18) Taylor H R, Keeffe J E. World blindness: a 21st century perspective. *Br J Ophthalmol* 2001; 85 (3): 261-266.
- 19) Calvo-Maroto A M, Perez-Cambrodi R J, Albaran-Diego C, Pons A, Cervino A. Optical quality of the diabetic eye: a review. *Eye (Lond)* 2014; 28 (11): 1271-1280.
- 20) Nathan D M. Long-term complications of Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328 (23): 1676-1685.
- 21) World Health Organization. Prevention of blindness from diabetes mellitus : report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9-11 November 2005; 2005. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43576/1/924154712X\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43576/1/924154712X_eng.pdf). Accessed January 02, 2016.
- 22) Jackson G R, Barber A J. Visual dysfunction associated with diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2010; 10 (5): 380-384.
- 23) Klein R, Davis M D, Moss S E, Klein B E, DeMets D L. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: A comparison of retinopathy in younger and older onset diabetic persons. *Adv Exp Med Biol* 1985; 189: 321-335.
- 24) Fong D S, Aiello L, Gardner T W, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S84-S87.
- 25) Bourne R R A, Stevens G A, White R A, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013; 1 (6): e339-e349.
- 26) Rodriguez-Poncelas A, Miravet-Jimenez S, Casellas A, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (12): 1628-1633.
- 27) Ponto K A, Koenig J, Peto T, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia* 2016; 1-7.
- 28) Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug R A, Sun W, et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes

Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134 (2): 137-145.

29) Scanlon P H, Aldington S J, Stratton I M. Epidemiological issues in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013; 20 (4): 293-300.

30) Olafsdottir E, Andersson D K G, Dedorsson I, Svärdsudd K, Jansson S P O, Stefánsson E. Early detection of type 2 diabetes mellitus and screening for retinopathy are associated with reduced prevalence and severity of retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2016; 94 (3): 232-239.

31) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98 (5 Suppl): 786-806.

32) NHS Screening Programmes. Policy on Grading Criteria and Actions in the NHS Diabetic Eye Screening Programme; 2012. Available at:<http://diabeticeye.screening.nhs.uk/pathway>. Accessed June 08, 2015.

33) Heng L Z, Comyn O, Peto T, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med* 2013; 30 (6): 640-650.

34) Wilkinson C P, Ferris Iii F L, Klein R E, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110 (9): 1677-1682.

35) American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern®Guidelines. Diabetic Retinopathy 2016. Available at:<https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2016>. Accessed July 27, 2016.

36) Hafezi-Moghadam A. Mechanism of blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. In: Tombran-Tink J, Barnstable CJ, Gardner TW, eds. *Visual Dysfunction in Diabetes*. New York, NY: Springer 2012: 105-122.

37) Yao H, Wang T, Deng J, Liu D, Li X, Deng J. The development of blood-retinal barrier during the interaction of astrocytes with vascular wall cells. *Neural Regen Res* 2014; 9 (10): 1047-1054.

38) Choi Y K, Kim K W. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. *BMB Rep* 2008; 41 (5): 345-352.

39) Marmor M F. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97 (3-4): 239-249.

40) Zlokovic B V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 2008; 57 (2): 178-201.

41) Antonetti D A, Klein R, Gardner T W. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012; 366 (13): 1227-1239.

- 42) Klaassen I, Van Noorden C J, Schlingemann R O. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res* 2013; 34: 19-48.
- 43) Gardner T W, Antonetti D A, Barber A J, LaNoue K F, Levison S W. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002; 47 Suppl 2: S253-262.
- 44) Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol* 2005; 7 (4): 452-464.
- 45) Aiello L P, Avery R L, Arrigg P G, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331 (22): 1480-1487.
- 46) Ludovico J, Bernardes R, Pires I, Figueira J, Lobo C, Cunha-Vaz J. Alterations of retinal capillary blood flow in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241 (3): 181-186.
- 47) Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia* 2001; 44 (7): 791-804.
- 48) Tang J, Kern T S. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2011; 30 (5): 343-358.
- 49) Lobo C L, Bernardes R C, de Abreu J R, Cunha-Vaz J G. One-year follow-up of blood-retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 diabetes mellitus and mild nonproliferative retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (10): 1469-1474.
- 50) Cunha-Vaz J, Faria de Abreu J R, Campos A J. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol* 1975; 59 (11): 649-656.
- 51) Kern T S. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007; 2007: 95103.
- 52) Adamis A P, Berman A J. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol* 2008; 30 (2): 65-84.
- 53) Grigsby J G, Cardona S M, Pouw C E, et al. The role of microglia in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 705783.
- 54) Hotamisligil G S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444 (7121): 860-867.
- 55) Zhang J-M, An J. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45 (2): 27-37.
- 56) Dinarello C A. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118 (2): 503-508.
- 57) Yu Y, Chen H, Su S B. Neuroinflammatory responses in diabetic retinopathy. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 141.

- 58) Antonetti D A, Barber A J, Bronson S K, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006; 55 (9): 2401-2411.
- 59) Barber A J, Gardner T W, Abcouwer S F. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52 (2): 1156-1163.
- 60) Barber A J. Diabetic retinopathy: recent advances towards understanding neurodegeneration and vision loss. *Sci China Life Sci* 2015; 58 (6): 541-549.
- 61) Gardner T W, Abcouwer S F, Barber A J, Jackson G R. An integrated approach to diabetic retinopathy research. *Arch Ophthalmol* 2011; 129 (2): 230-235.
- 62) Valverde A M, Miranda S, Garcia-Ramirez M, Gonzalez-Rodriguez A, Hernandez C, Simo R. Proapoptotic and survival signaling in the neuroretina at early stages of diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2013; 19: 47-53.
- 63) Lieth E, Gardner T W, Barber A J, Antonetti D A, Penn State Retina Research G. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28 (1): 3-8.
- 64) Remington L. The Retina. In: Remington L, eds. *Clinical Anatomy and of the Visual System*. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann; 1998: 49-77.
- 65) Mackay D D, Galetta S L, Prasad S. Anatomy of the Anterior Visual Pathway. In: Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM, eds. *Optical Coherence Tomography in Neurologic Diseases*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2015: 14-27.
- 66) Österberg G. Topography of the layer of rods and cones in the human retina. *Acta Ophthalmol* 1935; suppl. 6: 1-103.
- 67) Adler R. The Retina: A model for cell biology studies part 2, 2<sup>nd</sup> ed. Orlando, FL: Elsevier Science; 2012.
- 68) Coorey N J, Shen W, Chung S H, Zhu L, Gillies M C. The role of glia in retinal vascular disease. *Clin Exp Optom* 2012; 95 (3): 266-281.
- 69) Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Muller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25 (4): 397-424.
- 70) Newman E, Reichenbach A. The Muller cell: a functional element of the retina. *Trends Neurosci* 1996; 19 (8): 307-312.
- 71) Barber A J, Antonetti D A, Kern T S, et al. The Ins2<sup>Akita</sup> mouse as a model of early retinal complications in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46 (6): 2210-2218.
- 72) Kreutzberg G W. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996; 19 (8): 312-318.
- 73) Rungger-Brandle E, Dosso A A, Leuenberger P M. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41 (7): 1971-1980.

- 74) Gaucher D, Chiappore J A, Paques M, et al. Microglial changes occur without neural cell death in diabetic retinopathy. *Vision Res* 2007; 47 (5): 612-623.
- 75) Sharpe L T, Stockman A. Rod pathways: the importance of seeing nothing. *Trends Neurosci* 1999; 22 (11): 497-504.
- 76) Curcio C A, Sloan K R, Kalina R E, Hendrickson A E. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 1990; 292 (4): 497-523.
- 77) Kern T S. Interrelationships between the Retinal Neuroglia and Vasculature in Diabetes. *Diabetes Metab J* 2014; 38 (3): 163-170.
- 78) Bloodworth J M, Jr. Diabetic retinopathy. *Diabetes* 1962; 11: 1-22.
- 79) Wolter J R. Diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1961; 51: 1123-1141.
- 80) Barber A J, Lieth E, Khin S A, Antonetti D A, Buchanan A G, Gardner T W. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102 (4): 783-791.
- 81) Kern T S, Barber A J. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol* 2008; 586 (Pt 18): 4401-4408.
- 82) Martin P M, Roon P, Van Ells T K, Ganapathy V, Smith S B. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45 (9): 3330-3336.
- 83) Villarroel M, Ciudin A, Hernández C, Simó R. Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. *World J Diabetes* 2010; 1 (2): 57-64.
- 84) Adams A J, Bearse M A, Jr. Retinal neuropathy precedes vasculopathy in diabetes: a function-based opportunity for early treatment intervention? *Clin Exp Optom* 2012; 95 (3): 256-265.
- 85) Barber A J. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27 (2): 283-290.
- 86) van Dijk H W, Kok P H, Garvin M, et al. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50 (7): 3404-3409.
- 87) van Dijk H W, Verbraak F D, Kok P H, et al. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53 (6): 2715-2719.
- 88) Abu-El-Asrar A M, Dralands L, Missotten L, Al-Jadaan I A, Geboes K. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45 (8): 2760-2766.
- 89) Jackson G R, Scott I U, Quillen D A, Walter L E, Gardner T W. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012; 96 (5): 699-703.

- 90) Stockman A, Sharpe L T. Into the twilight zone: the complexities of mesopic vision and luminous efficiency. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006; 26 (3): 225-239.
- 91) Lamb T D. Light adaptation in photoreceptors. In: Kaufman PL, Alm A, eds. *Adler's Physiology of the Eye*. St. Luis, MO: Elsevier Inc.; 2011: 429-442.
- 92) Kostic M, Djokic L. A modified CIE mesopic table and the effectiveness of white light sources. *Lighting Res Technol* 2012; 44 (4): 416-426.
- 93) Lamb T D, Pugh E N, Jr. Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23 (3): 307-380.
- 94) Forrester J V, Dick A D, McMenamin P G, Roberts F, Pearlman E. *The Eye: Basic Sciences in Practice*, 4<sup>th</sup> ed. Oxford, UK: Elsevier Health Sciences UK; 2015.
- 95) Hecht S, Haig C, Chase A M. The Influence of Light Adaptation on Subsequent Dark Adaptation of the Eye. *J Gen Physiol* 1937; 20 (6): 831-850.
- 96) Johnson C A, Casson E J. Effects of luminance, contrast, and blur on visual acuity. *Optom Vis Sci* 1995; 72 (12): 864-869.
- 97) Applegate R A, Marsack J D, Thibos L N. Metrics of retinal image quality predict visual performance in eyes with 20/17 or better visual acuity. *Optom Vis Sci* 2006; 83 (9): 635-640.
- 98) Kiser A K, Mladenovich D, Eshraghi F, Bourdeau D, Dagnelie G. Reliability and consistency of dark-adapted psychophysical measures in advanced eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47 (1): 444-452.
- 99) Petzold A, Plant G T. Clinical disorders affecting mesopic vision. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006; 26 (3): 326-341.
- 100) Owsley C, Clark M E, Huisinigh C E, Curcio C A, McGwin G, Jr. Visual function in older eyes in normal macular health: Association with incident early age-related macular degeneration 3 years later. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57 (4): 1782-1789.
- 101) Puell M C, Barrio A R, Palomo-Alvarez C, Gomez-Sanz F J, Clement-Corral A, Perez-Carrasco M J. Impaired mesopic visual acuity in eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53 (11): 7310-7314.
- 102) Buck S L. The Interaction of Rod and Cone Signals: Pathways and Psychophysics. In: Werner JS, Chalupa LM, eds. *The New Visual Neuroscience* Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology; 2013: 485-497.
- 103) Smith S E, Smith S A, Brown P M, Fox C, Sonksen P H. Pupillary signs in diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1978; 2 (6142): 924-927.
- 104) Lin R J, Ng J S, Nguyen A L. Determinants and standardization of mesopic visual acuity. *Optom Vis Sci* 2015; 92 (5): 559-565.
- 105) Bailey I L. Visual Acuity. In: Benjamin WJ, eds. *Borish's Clinical Refraction* Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann, Elsevier; 2006: 217-246.

- 106) Levi D M. Visual Acuity In: Kaufman PLA, Albert, eds. Adler's Physiology of the Eye. St. Luis, MO: Elsevier Inc.; 2011: 627-647.
- 107) Bailey I L, Lovie J E. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt* 1976; 53 (11): 740-745.
- 108) Green J. Notes on the clinical determination of the acuteness of vision, including the construction and gradation of optotypes, and on systems of notation. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1905; 10 (Pt 3): 644-654.
- 109) Bailey I L, Lovie-Kitchin J E. Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Res* 2013; 90: 2-9.
- 110) Carkeet A. Modeling logMAR visual acuity scores: effects of termination rules and alternative forced-choice options. *Optom Vis Sci* 2001; 78 (7): 529-538.
- 111) Kaiser P K. Prospective evaluation of visual acuity assessment: A comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 311-324.
- 112) Hazel C A, Elliott D B. The dependency of logMAR visual acuity measurements on chart design and scoring rule. *Optom Vis Sci* 2002; 79 (12): 788-792.
- 113) Elliott D B, Flanagan J G. Assessment of visual function In: Elliott DB, eds. *Clinical Procedures in Primary Eye Care* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014: 32-67.
- 114) Grosvenor T P. The Ocular Health Examination. In: Grosvenor TP, eds. *Primary Care Optometry: Anomalies of Refraction and Binocular Vision*: Butterworth-Heinemann; 2007: 137-182.
- 115) Ludvigh E J. Effect of reduced contrast on visual acuity as measured with Snellen test letters. *Arch Ophthalmol* 1941; 25: 469-474.
- 116) Regan D, Neima D. Low-contrast letter charts as a test of visual function. *Ophthalmology* 1983; 90 (10): 1192-1200.
- 117) Regan D, Neima D. Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol* 1984; 68 (12): 885-889.
- 118) Sukha A Y, Rubin A. High, medium, and low contrast visual acuities in diabetic retinal disease. *Optom Vis Sci* 2009; 86 (9): 1086-1095.
- 119) Midena E V, Stela. Visual Psychophysics in Diabetic Retinopathy. In: Tombran-Tink JB, Coli J.; Gardner, Thomas W., eds. *Visual Dysfunction in Diabetes*. New York, NY: Springer 2012: 69-103.
- 120) Owsley C. Contrast sensitivity. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16 (2): 171-177.
- 121) Verrotti A, Lobefalo L, Petitti M T, et al. Relationship between contrast sensitivity and metabolic control in diabetics with and without retinopathy. *Ann Med* 1998; 30 (4): 369-374.

- 122) Elliott D, Whitaker D, MacVeigh D. Neural contribution to spatiotemporal contrast sensitivity decline in healthy ageing eyes. *Vision Res* 1990; 30 (4): 541-547.
- 123) McKendrick A M, Sampson G P, Walland M J, Badcock D R. Contrast sensitivity changes due to glaucoma and normal aging: low-spatial-frequency losses in both magnocellular and parvocellular pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48 (5): 2115-2122.
- 124) Lindberg C R, Fishman G A, Anderson R J, Vasquez V. Contrast sensitivity in retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 1981; 65 (12): 855-858.
- 125) Wolkstein M, Atkin A, Bodis-Wollner I. Contrast sensitivity in retinal disease. *Ophthalmology* 1980; 87 (11): 1140-1149.
- 126) Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985; 103 (1): 51-54.
- 127) Pelli D G, Robson J G, Wilkins A J. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vision Sci* 1988; 2 (3): 187-199.
- 128) Campbell F W, Green D G. Optical and retinal factors affecting visual resolution. *J Physiol* 1965; 181 (3): 576-593.
- 129) Elliott D B. Contrast sensitivity and glare testing. In: Benjamin WJ, eds. *Borish's Clinical Refraction* Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann, Elsevier; 2006: 247-288.
- 130) Ismail G M, Whitaker D. Early detection of changes in visual function in diabetes mellitus. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998; 18 (1): 3-12.
- 131) Leguire L E, Algaze A, Kashou N H, Lewis J, Rogers G L, Roberts C. Relationship among fMRI, contrast sensitivity and visual acuity. *Brain Res* 2011; 1367: 162-169.
- 132) Campbell F W, Robson J G. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings. *J Physiol* 1968; 197 (3): 551-566.
- 133) Sachs M B, Nachmias J, Robson J G. Spatial-Frequency channels in human vision. *J Opt Soc Am* 1971; 61 (9): 1176-1186.
- 134) Blakemore C, Campbell F W. On the existence of neurones in the human visual system selectively sensitive to the orientation and size of retinal images. *J Physiol* 1969; 203 (1): 237-260.
- 135) Livingstone M S, Hubel D H. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *J Neurosci* 1987; 7 (11): 3416-3468.
- 136) Shapley R M, Victor J D. The effect of contrast on the transfer properties of cat retinal ganglion cells. *J Physiol* 1978; 285: 275-298.
- 137) Gescheider G A. *Psychophysics: The Fundamentals*, 3<sup>rd</sup> ed. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., Publishers; 1997.



- 138) van Gaalen K W, Jansonius N M, Koopmans S A, Terwee T, Kooijman A C. Relationship between contrast sensitivity and spherical aberration: comparison of 7 contrast sensitivity tests with natural and artificial pupils in healthy eyes. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35 (1): 47-56.
- 139) Jagle H, Besch D. Glare sensitivity and professional drivers' safety: a case of rod-cone dystrophy with negative electroretinogram. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83 (4): 504-507.
- 140) Lovestam-Adrian M, Svendenius N, Agardh E. Contrast sensitivity and visual recovery time in diabetic patients treated with panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78 (6): 672-676.
- 141) Fan-Paul N I, Li J, Miller J S, Florakis G J. Night vision disturbances after corneal refractive surgery. *Surv Ophthalmol* 2002; 47 (6): 533-546.
- 142) Mackie S W, Walsh G. Contrast and glare sensitivity in diabetic patients with and without pan-retinal photocoagulation. *Ophthalmic Physiol Opt* 1998; 18 (2): 173-181.
- 143) Puell M C, Perez-Carrasco M J, Barrio A, Antona B, Palomo-Alvarez C. Normal values for the size of a halo produced by a glare source. *J Refract Surg* 2013; 29 (9): 618-622.
- 144) Tan J C, Spalton D J, Arden G B. Comparison of methods to assess visual impairment from glare and light scattering with posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24 (12): 1626-1631.
- 145) Pieh S, Lackner B, Hanselmayer G, et al. Halo size under distance and near conditions in refractive multifocal intraocular lenses. *Br J Ophthalmol* 2001; 85 (7): 816-821.
- 146) Simpson G C. Ocular haloes and coronas. *Br J Ophthalmol* 1953; 37 (8): 450-486.
- 147) Johnson C A, Wall M. The Visual Field. In: Kaufman PLA, Albert, eds. *Adler's Physiology of the Eye*. St. Luis, MO: Elsevier Inc.; 2011: 655-676.
- 148) Johnson C A, Samuels S J. Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38 (2): 413-425.
- 149) Medeiros F A, Sample P A, Weinreb R N. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2004; 137 (5): 863-871.
- 150) Cello K E, Nelson-Quigg J M, Johnson C A. Frequency doubling technology perimetry for detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2000; 129 (3): 314-322.
- 151) Johnson C A, Cioffi G A, Van Buskirk E M. Frequency doubling technology perimetry using a 24--2 stimulus presentation pattern. *Optom Vis Sci* 1999; 76 (8): 571-581.
- 152) Gardiner S K, Johnson C A, Spry P G. Normal age-related sensitivity loss for a variety of visual functions throughout the visual field. *Optom Vis Sci* 2006; 83 (7): 438-443.
- 153) Sample P A, Bosworth C F, Blumenthal E Z, Girkin C, Weinreb R N. Visual function-specific perimetry for indirect comparison of different ganglion cell populations in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41 (7): 1783-1790.

- 154) Kelly D H. Frequency doubling in visual responses. *J Opt Soc Am* 1966; 56: 1628–1633.
- 155) Kelly D H. Nonlinear visual responses to flickering sinusoidal gratings. *J Opt Soc Am* 1981; 71 (9): 1051-1055.
- 156) Wall M, Neahring R K, Woodward K R. Sensitivity and specificity of frequency doubling perimetry in neuro-ophthalmic disorders: a comparison with conventional automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43 (4): 1277-1283.
- 157) Maddess T, Henry G H. Performance of nonlinear visual units in ocular hypertension and glaucoma. *Clin Vision Sci* 1992; 7: 371–383.
- 158) White A J, Sun H, Swanson W H, Lee B B. An examination of physiological mechanisms underlying the frequency-doubling illusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43 (11): 3590-3599.
- 159) Jackson G R, Gardner T W. Visual fields refine understanding of diabetic retinopathy progression. *Diabetes* 2014; 63 (9): 2909-2910.
- 160) Scott I U, Jackson G R, Quillen D A, et al. Effect of doxycycline vs placebo on retinal function and diabetic retinopathy progression in patients with severe nonproliferative or non-high-risk proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132 (5): 535-543.
- 161) Stem M S, Dunbar G E, Jackson G R, Farsiu S, Pop-Busui R, Gardner T W. Glucose variability and inner retinal sensory neuropathy in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 2016; 30 (6): 825-832.
- 162) Comer G W. Visual field screening and analysis. In: Benjamin WJ, eds. *Borish's Clinical Refraction* Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann, Elsevier; 2006: 544-617.
- 163) Trick G L, Trick L R, Kilo C. Visual field defects in patients with insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes. *Ophthalmology* 1990; 97 (4): 475-482.
- 164) Pinilla I, Ferreras A, Idoipe M, et al. Changes in frequency-doubling perimetry in patients with type I diabetes prior to retinopathy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 341269.
- 165) Greiner M, Pfeiffer D, Smith R D. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med* 2000; 45 (1-2): 23-41.
- 166) Swets J A. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240 (4857): 1285-1293.
- 167) Huang D, Swanson E A, Lin C P, et al. Optical Coherence Tomography. *Science* 1991; 254 (5035): 1178-1181.
- 168) Bernardes R, Cunha-Vaz J. *Optical Coherence Tomography: A clinical and technical update*, 1<sup>st</sup> ed. Berlin, Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
- 169) Calabresi P A, Balcer L J, Frohman E M. *Optical Coherence Tomography in neurologic diseases*, 1<sup>st</sup> ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2015.

- 170) Fercher A F. Optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 1996; 1 (2): 157-173.
- 171) Madrid-Costa D, Cerviño-Expósito A, García-Lázaro S. Evaluación del segmento posterior. In: Montès-Micó R, eds. *Optometría: Aspectos avanzados y consideraciones especiales + Student Consult en español*. Barcelona, España: Elsevier Health Sciences Spain; 2011: 185-210.
- 172) Hardin J S, Taibbi G, Nelson S C, Chao D, Vizzeri G. Factors affecting Cirrus-HD OCT optic disc scan quality: A review with case examples. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 746150.
- 173) Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado M J, Moreno-Montanes J, Garcia-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43 (5): 1588-1594.
- 174) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning D J, Glassman A R, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114 (3): 525-536.
- 175) Forooghian F, Stetson P F, Meyer S A, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina* 2010; 30 (1): 63-70.
- 176) Yang C S, Cheng C Y, Lee F L, Hsu W M, Liu J H. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79 (3): 266-270.
- 177) Boynton G E, Stem M S, Kwark L, Jackson G R, Farsiu S, Gardner T W. Multimodal characterization of proliferative diabetic retinopathy reveals alterations in outer retinal function and structure. *Ophthalmology* 2015; 122 (5): 957-967.
- 178) Dhamdhere K P, Bearse M A, Jr., Harrison W, Barez S, Schneck M E, Adams A J. Associations between local retinal thickness and function in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53 (10): 6122-6128.
- 179) Dhamdhere K P, Schneck M E, Bearse M A, Jr., Lam W, Barez S, Adams A J. Assessment of macular function using the SKILL Card in adults with type 2 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55 (6): 3368-3374.
- 180) Wolff B E, Bearse M A, Jr., Schneck M E, Barez S, Adams A J. Multifocal VEP (mfVEP) reveals abnormal neuronal delays in diabetes. *Doc Ophthalmol* 2010; 121 (3): 189-196.
- 181) Harrison W W, Bearse M A, Jr., Ng J S, et al. Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic retinopathy in adult patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52 (2): 772-777.
- 182) Harrison W W, Bearse M A, Jr., Schneck M E, et al. Prediction, by retinal location, of the onset of diabetic edema in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52 (9): 6825-6831.
- 183) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2016; 34 (1): 3-21.

- 184) Bode B W, Irvin B R, Pierce J A, Allen M, Clark A L. Advances in hemoglobin A1c point of care technology. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1 (3): 405-411.
- 185) Chaglasian E L, Akbar S, Probst L E. Pupil measurement using the Colvard pupillometer and a standard pupil card with a cobalt blue filter penlight. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32 (2): 255-260.
- 186) Barrio A, Antona B, Puell M C. Repeatability of mesopic visual acuity measurements using high- and low-contrast ETDRS letter charts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253 (5): 791-795.
- 187) Pesudovs K, Marsack J D, Donnelly W J, 3rd, Thibos L N, Applegate R A. Measuring visual acuity-mesopic or photopic conditions, and high or low contrast letters? *J Refract Surg* 2004; 20 (5): S508-514.
- 188) Misra S, Saxena S, Kishore P, Bhasker S K, Misra A, Meyer C H. Association of contrast sensitivity with LogMAR visual acuity and glycosylated hemoglobin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Ocul Biol Dis Infor* 2010; 3 (2): 60-63.
- 189) Stavrou E P, Wood J M. Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy. *Clin Exp Optom* 2003; 86 (3): 152-156.
- 190) Holladay J T. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 1997; 13 (4): 388-391.
- 191) Holladay J T. Visual acuity measurements. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30 (2): 287-290.
- 192) Lovie-Kitchin J E, Brown B. Repeatability and intercorrelations of standard vision tests as a function of age. *Optom Vis Sci* 2000; 77 (8): 412-420.
- 193) Hyvarinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983; 61 (1): 94-101.
- 194) Trick G L, Burde R M, Gordon M O, Santiago J V, Kilo C. The relationship between hue discrimination and contrast sensitivity deficits in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1988; 95 (5): 693-698.
- 195) Andrade L C, Souza G S, Lacerda E M, et al. Influence of retinopathy on the achromatic and chromatic vision of patients with type 2 diabetes. *BMC Ophthalmol* 2014; 14: 104.
- 196) Brinchmann-Hansen O, Bangstad H J, Hultgren S, et al. Psychophysical visual function, retinopathy, and glycemic control in insulin-dependent diabetics with normal visual acuity. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993; 71 (2): 230-237.
- 197) Khosla P K, Talwar D, Tewari H K. Contrast sensitivity changes in background diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 1991; 26 (1): 7-11.
- 198) Dosso A A, Bonvin E R, Morel Y, Golay A, Assal J P, Leuenberger P M. Risk factors associated with contrast sensitivity loss in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234 (5): 300-305.

- 199) Ghafour I M, Foulds W S, Allan D, McClure E. Contrast sensitivity in diabetic subjects with and without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1982; 66 (8): 492-495.
- 200) Gualtieri M, Bandeira M, Hamer R D, Damico F M, Moura A L, Ventura D F. Contrast sensitivity mediated by inferred magno- and parvocellular pathways in type 2 diabetics with and without nonproliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52 (2): 1151-1155.
- 201) Katz G, Levkovitch-Verbin H, Treister G, Belkin M, Ilany J, Polat U. Mesopic foveal contrast sensitivity is impaired in diabetic patients without retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248 (12): 1699-1703.
- 202) Di Leo M A, Caputo S, Falsini B, et al. Nonselective loss of contrast sensitivity in visual system testing in early type I diabetes. *Diabetes Care* 1992; 15 (5): 620-625.
- 203) Zhu T, Ma J, Li Y, Zhang Z. Association between retinal neuronal degeneration and visual function impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy. *Sci China Life Sci* 2015; 58 (6): 550-555.
- 204) Dosso A A, Yenice-Ustun F, Sommerhalder J, Golay A, Morel Y, Leuenberger P M. Contrast sensitivity in obese dyslipidemic patients with insulin resistance. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (10): 1316-1320.
- 205) Cambridge Research Systems Ltd. Visual Psychophysics Engine (VPE) Software Available at: <http://www.crs Ltd.com/tools-for-vision-science/measuring-visual-functions/visual-psychophysics-engine/>. Accessed January 08, 2014.
- 206) Parry N R, McKeefry D J, Murray I J. Variant and invariant color perception in the near peripheral retina. *J Opt Soc Am A* 2006; 23 (7): 1586-1597.
- 207) Lu Z-L, Doshier B. Visual Displays. In: Lu Z-LD, B., eds. *Visual Psychophysics: from Laboratory to Theory*. Cambridge, MA: MIT Press; 2014: 109-159.
- 208) Puell M C, Kelly J M, Murray I J. Rapid method for assessing rod function using recovery of spatial contrast thresholds following a bleach. *Exp Eye Res* 2014; 125: 256-261.
- 209) Bailey J E. Absolute threshold of vision. In: Norton T, Corliss D, Bailey J, eds. *Psychophysical Measurement of Visual Function*. Burlington, MA: Butterworth-Heinemann; 2002.
- 210) Ewing F M, Deary I J, Strachan M W, Frier B M. Seeing beyond retinopathy in diabetes: electrophysiological and psychophysical abnormalities and alterations in vision. *Endocr Rev* 1998; 19 (4): 462-476.
- 211) Marmor M F. Contrast sensitivity versus visual acuity in retinal disease. *Br J Ophthalmol* 1986; 70 (7): 553-559.
- 212) Peterzell D H, Teller D Y. Individual differences in contrast sensitivity functions: the lowest spatial frequency channels. *Vision Res* 1996; 36 (19): 3077-3085.

- 213) Arden G B, Jacobson J J. A simple grating test for contrast sensitivity: preliminary results indicate value in screening for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17 (1): 23-32.
- 214) Haugom B, Strand T-E. Sine wave mesopic contrast sensitivity - defining the normal range in a young population. *Acta Ophthalmol* 2013; 91 (2): 176-182.
- 215) Della Sala S, Bertoni G, Somazzi L, Stubbe F, Wilkins A J. Impaired contrast sensitivity in diabetic patients with and without retinopathy: a new technique for rapid assessment. *Br J Ophthalmol* 1985; 69 (2): 136-142.
- 216) Brinchmann-Hansen O, Myhre K, Larsen S. Psychophysical and electrophysiological testing of retinal function. Macular recovery time and oscillatory potentials in normal subjects. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989; 67 (2): 119-126.
- 217) Herse P R, Bedell H E. Contrast sensitivity for letter and grating targets under various stimulus conditions. *Optom Vis Sci* 1989; 66 (11): 774-781.
- 218) Micó-Serrano V. Agudeza visual, sensibilidad al contraste y deslumbramiento. In: Montès-Micó R, eds. *Optometría Principios básicos y aplicación clínica + StudentConsult en español*. Barcelona, España: Elsevier Health Sciences Spain; 2011: 103-127.
- 219) Palomo-Alvarez C, Puell M C. Capacity of straylight and disk halo size to diagnose cataract. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41 (10): 2069-2074.
- 220) Puell M C, Perez-Carrasco M J, Hurtado-Cena F J, Alvarez-Rementeria L. Disk halo size measured in individuals with monofocal versus diffractive multifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41 (11): 2417-2423.
- 221) Hwang H B, Yim H B, Chung S K. Effect of diabetic retinopathy and diabetes on the intraocular straylight in pseudophakic eyes. *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 130.
- 222) Puell M C, Perez-Carrasco M J, Palomo-Alvarez C, Antona B, Barrio A. Relationship between halo size and forward light scatter. *Br J Ophthalmol* 2014; 98 (10): 1389-1392.
- 223) Klein B E, Klein R, Moss S E. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985; 92 (9): 1191-1196.
- 224) van Best J A, Vrij L, Oosterhuis J A. Lens transmission of blue-green light in diabetic patients as measured by autofluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26 (4): 532-536.
- 225) Chua B E, Mitchell P, Cumming R G. Effects of cataract type and location on visual function: the Blue Mountains Eye Study. *Eye (Lond)* 2004; 18 (8): 765-772.
- 226) Cervino A, Hosking S L, Montes-Mico R, Alio J L. Retinal straylight in patients with monofocal and multifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34 (3): 441-446.
- 227) Rozema J J, Coeckelbergh T, Caals M, Bila M, Tassignon M J. Retinal straylight before and after implantation of the Bag in the Lens IOL. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54 (1): 396-401.

- 228) Hofmann T, Zuberbuhler B, Cervino A, Montes-Mico R, Haefliger E. Retinal straylight and complaint scores 18 months after implantation of the AcrySof monofocal and ReSTOR diffractive intraocular lenses. *J Refract Surg* 2009; 25 (6): 485-492.
- 229) Fenwick E K, Xie J, Ratcliffe J, et al. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53 (2): 677-684.
- 230) Lutze M, Bresnick G H. Lens-corrected visual field sensitivity and diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35 (2): 649-655.
- 231) Nomura R, Terasaki H, Hirose H, Miyake Y. Blue-on-yellow perimetry to evaluate S cone sensitivity in diabetics. *Ophthalmic Res* 2000; 32 (2-3): 69-72.
- 232) Hudson C, Flanagan J G, Turner G S, Chen H C, Young L B, McLeod D. Short-wavelength sensitive visual field loss in patients with clinically significant diabetic macular oedema. *Diabetologia* 1998; 41 (8): 918-928.
- 233) Verrotti A, Lobefalo L, Altobelli E, Morgese G, Chiarelli F, Gallenga P E. Static perimetry and diabetic retinopathy: a long-term follow-up. *Acta Diabetol* 2001; 38 (2): 99-105.
- 234) Lobefalo L, Verrotti A, Mastropasqua L, et al. Blue-on-yellow and achromatic perimetry in diabetic children without retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21 (11): 2003-2006.
- 235) Anderson A J, Johnson C A. Frequency-doubling technology perimetry. *Ophthalmol Clin North Am* 2003; 16 (2): 213-225.
- 236) Adams C W, Bullimore M A, Wall M, Fingeret M, Johnson C A. Normal aging effects for frequency doubling technology perimetry. *Optom Vis Sci* 1999; 76 (8): 582-587.
- 237) García-Lázaro S, Ferrer-Blasco T. Campos Visuales. In: Montès-Micó R, eds. *Optometría: Aspectos avanzados y consideraciones especiales + Student Consult en español*. Barcelona, España: Elsevier Health Sciences Spain; 2011: 1-28.
- 238) Kern T S, Engerman R L. Vascular lesions in diabetes are distributed non-uniformly within the retina. *Exp Eye Res* 1995; 60 (5): 545-549.
- 239) Realini T, Lai M Q, Barber L. Impact of diabetes on glaucoma screening using frequency-doubling perimetry. *Ophthalmology* 2004; 111 (11): 2133-2136.
- 240) Afrashi F, Erakgun T, Kose S, Ardic K, Montes J. Blue-on-yellow perimetry versus achromatic perimetry in type 1 diabetes patients without retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61 (1): 7-11.
- 241) Nitta K, Saito Y, Kobayashi A, Sugiyama K. Influence of clinical factors on blue-on-yellow perimetry for diabetic patients without retinopathy: comparison with white-on-white perimetry. *Retina* 2006; 26 (7): 797-802.
- 242) Parravano M, Oddone F, Mineo D, et al. The role of Humphrey Matrix testing in the early diagnosis of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2008; 92 (12): 1656-1660.

- 243) Parravano M, Oddone F, Boccassini B, et al. Functional retinal impairment in type 1 diabetic patients without any signs of retinopathy. *Ophthalmic Res* 2013; 50 (2): 108-112.
- 244) Hellgren K J, Agardh E, Bengtsson B. Progression of early retinal dysfunction in diabetes over time: results of a long-term prospective clinical study. *Diabetes* 2014; 63 (9): 3104-3111.
- 245) Holfort S K, Norgaard K, Jackson G R, et al. Retinal function in relation to improved glycaemic control in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54 (7): 1853-1861.
- 246) Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica* 2005; 219 (6): 379-385.
- 247) Bronson-Castain K W, Bearse M A, Jr., Neuville J, et al. Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina. *Retina* 2012; 32 (1): 92-102.
- 248) Chhablani J, Sharma A, Goud A, et al. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56 (11): 6333-6338.
- 249) Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar A M. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005; 26 (3): 93-99.
- 250) Asefzadeh B, Fisch B M, Parenteau C E, Cavallerano A A. Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36 (5): 455-463.
- 251) Carpineto P, Mastropasqua R, Marchini G, Toto L, Di Nicola M, Di Antonio L. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 2016; 100 (5): 671-676.
- 252) Lopes de Faria J M, Russ H, Costa V P. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86 (7): 725-728.
- 253) Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Narushima C, Uji Y. Retinal nerve fiber layer decrease during glycemic control in type 2 diabetes. *J Ophthalmol* 2010; 2010.
- 254) Peng P H, Lin H S, Lin S. Nerve fibre layer thinning in patients with preclinical retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2009; 44 (4): 417-422.
- 255) Srinivasan S, Pritchard N, Sampson G P, et al. Retinal thickness profile of individuals with diabetes. *Ophthalmic Physiol Opt* 2015.
- 256) Fortune B, Schneck M E, Adams A J. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40 (11): 2638-2651.
- 257) Greenstein V C, Thomas S R, Blaustein H, Koenig K, Carr R E. Effects of early diabetic retinopathy on rod system sensitivity. *Optom Vis Sci* 1993; 70 (1): 18-23.



- 258) Rajagopal R, Bligard G W, Zhang S, Yin L, Lukasiewicz P, Semenkovich C F. Functional deficits precede structural lesions in mice with high-fat diet-induced diabetic retinopathy. *Diabetes* 2016.
- 259) Sugiura Y, Okamoto F, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Contrast sensitivity and foveal microstructure following vitrectomy for epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55 (11): 7594-7600.
- 260) Midena E, Segato T, Bottin G, Piermarocchi S, Fregona I. The effect on the macular function of laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230 (2): 162-165.
- 261) Demirkaya N, van Dijk H W, van Schuppen S M, et al. Effect of age on individual retinal layer thickness in normal eyes as measured with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54 (7): 4934-4940.
- 262) Verma A, Raman R, Vaitheeswaran K, et al. Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy? *Ophthalmic Res* 2012; 47 (4): 202-207.
- 263) Biallostowski C, van Velthoven M E, Michels R P, Schlingemann R O, DeVries J H, Verbraak F D. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91 (9): 1135-1138.
- 264) Lattanzio R, Brancato R, Pierro L, et al. Macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) in diabetic patients. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12 (6): 482-487.
- 265) Schaudig U H, Glaefke C, Scholz F, Richard G. Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000; 31 (3): 182-186.
- 266) Park H Y, Kim I T, Park C K. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (9): 1223-1228.
- 267) Vujosevic S, Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Muller cells alterations. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 905058.
- 268) Carpineto P, Toto L, Aloia R, et al. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 2016; 30 (5): 673-679.
- 269) Toprak I, Yildirim C, Yaylali V. Optic disc topographic analysis in diabetic patients. *Int Ophthalmol* 2012; 32 (6): 559-564.
- 270) Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye (Lond)* 2009; 23 (4): 884-889.

- 271) Chalam K V, Bressler S B, Edwards A R, et al. Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53 (13): 8154-8161.
- 272) Browning D J, Fraser C M, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115 (3): 533-539 e532.
- 273) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (7): 874-886.
- 274) Lobo C L, Bernardes R C, Cunha-Vaz J G. Alterations of the blood-retinal barrier and retinal thickness in preclinical retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 (10): 1364-1369.
- 275) Lobo C L, Bernardes R C, Figueira J P, de Abreu J, Cunha-Vaz J G. Three-year follow-up study of blood-retinal barrier and retinal thickness alterations in patients with type 2 diabetes mellitus and mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2004; 122 (2): 211-217.
- 276) Lung J C, Swann P G, Wong D S, Chan H H. Global flash multifocal electroretinogram: early detection of local functional changes and its correlations with optical coherence tomography and visual field tests in diabetic eyes. *Doc Ophthalmol* 2012; 125 (2): 123-135.
- 277) Ozdek S, Lonneville Y H, Onol M, Yetkin I, Hasanreisoglu B B. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye (Lond)* 2002; 16 (6): 761-765.
- 278) Tekeli O, Turacli M E, Atmaca L S, Elhan A H. Evaluation of the optic nerve head with the heidelberg retina tomograph in diabetes mellitus. *Ophthalmologica* 2008; 222 (3): 168-172.
- 279) Wanek J, Blair N P, Chau F Y, Lim J I, Leiderman Y I, Shahidi M. Alterations in retinal layer thickness and reflectance at different stages of diabetic retinopathy by En Face Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57 (9): OCT341-OCT347.
- 280) Gundogan F C, Akay F, Uzun S, Yolcu U, Cagiltay E, Toyran S. Early neurodegeneration of the inner retinal layers in type 1 diabetes mellitus. *Ophthalmologica* 2016; 235 (3): 125-132.
- 281) Hannouche R Z, Avila M P. Retinal thickness measurement and evaluation of natural history of the diabetic macular edema through optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol* 2009; 72 (4): 433-438.
- 282) Ribeiro L, Bandello F, Tejerina A N, et al. Characterization of retinal disease progression in a 1-year longitudinal study of eyes with mild nonproliferative retinopathy in diabetes type 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56 (9): 5698-5705.
- 283) Lee H, Purohit R, Patel A, et al. In vivo foveal development using Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56 (8): 4537-4545.

- 284) Neuville J M, Bronson-Castain K, Bearse M A, Jr., et al. OCT reveals regional differences in macular thickness with age. *Optom Vis Sci* 2009; 86 (7): E810-816.
- 285) Owsley C, Sekuler R, Siemsen D. Contrast sensitivity throughout adulthood. *Vision Res* 1983; 23 (7): 689-699.
- 286) van Dijk H W, Verbraak F D, Kok P H, et al. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51 (7): 3660-3665.
- 287) Browning D J, Fraser C M, Propst B W. The variation in optical coherence tomography-measured macular thickness in diabetic eyes without clinical macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008; 145 (5): 889-893.
- 288) Patel P J, Foster P J, Grossi C M, et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography imaging in 67 321 adults: Associations with macular thickness in the UK biobank study. *Ophthalmology* 2016; 123 (4): 829-840.
- 289) Aldaham S, Martín-Ridaura M D C, Barrio A R, Antona B, Carballo-Álvarez J, Puell M. Mesopic visual acuity in type 2 diabetes without retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: n/a-n/a.
- 290) Aldaham S, Martín-Ridaura M D C, Pérez-Carrasco M J, Palomo-Álvarez C, Carballo-Álvarez J, Puell M. Frequency-doubling perimetry in type 2 diabetes without retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: n/a-n/a.
- 291) Perez Carrasco M J, Fernández-Cuenca S, Lorente-Hevia M P, Álvarez de Rementería L, Aldaham S, Puell M. Anterior segment changes after femtosecond cataract surgery measured with optical coherence tomography and scheimpflug imaging technology. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: n/a-n/a.
- 292) Aldaham S, Martín-Ridaura M D C, Puell M C. Frequency doubling technology perimetry and retinal nerve fiber layer correlation in type 2 diabetics without retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: n/a-n/a.

## 14. Anexos

### 14.1. Anexo A.1: El cálculo de la AV en la escala logMAR

Se puede expresar la AV en diferentes escalas; la escala de Snellen, mínimo ángulo de resolución (MAR) y el logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR).<sup>106, 113</sup> Se puede expresar la distancia de la medida en metros (m) o pies (ft.).<sup>113</sup> Se representa la AV por un numerador y un denominador y se expresa como:

$$\text{Agudeza Visual} = \frac{\text{distancia de la prueba (metros o pies)}}{\text{La distancia en la que el optotipo subtende cinco minutos de arco}}$$

**Ecuación 14.1: La fracción de la AV.**

El mínimo ángulo de resolución (MAR) es:

$$\text{MAR} = \frac{1}{\text{AV en escala de Snellen}}$$

**Ecuación 14.2: Agudeza Visual en unidad del mínimo ángulo de resolución.**

$$\log(\text{MAR}) = \log\left(\frac{1}{\text{AV en escala de Snellen}}\right)$$

**Ecuación 14.3: Agudeza visual en la escala logarítmica del mínimo ángulo de resolución.**

Ejemplo: Si tenemos una agudeza visual de 6/18 en escala de Snellen:

$$\text{MAR} = \frac{1}{(6/18)} = \frac{18}{6} = 3 \dots\dots\dots \text{de ecuación 14.2}$$

$$\log(\text{MAR}) = \log(3) = 0,48 \dots\dots\dots \text{de ecuación 14.3}$$

## 14.2. Anexo A.2: El cálculo del factor cuando se redujo la distancia de la medida de AV en la escala logMAR

Se midió la AV con la carta de Bailey-Lovie a 4 metros de la escala logMAR. Si la distancia de la medida fue reducida a 2 m (in lugar de 4m), entonces, un factor tiene que ser añadido al resultado<sup>114</sup> para tener su equivalente a 4 m. Por lo tanto, el MAR de 4/4 es:

$$\text{MAR} = \frac{1}{(4/4)} = \frac{4}{4} = 1 \xrightarrow{\text{logMAR}} 0 \dots\dots\dots \text{de ecuación 14.2}$$

Cuando la distancia se redujo a 2 m del MAR de 2/4 es:

$$\text{MAR} = \frac{1}{(2/4)} = \frac{4}{2} = 2 \xrightarrow{\text{logMAR}} 0,3 \dots\dots\dots \text{de ecuación 14.2 y 14.3}$$

Por lo tanto se añadió un factor de 0,3 al resultante logMAR AV medida a 2 m para tener su equivalente a 4 m.

### 14.3. Anexo B: Tabla de análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas para AVAC y AVBC fotópica y mesópica: efecto principal de iluminación y las interacciones

**Tabla 14.1: Resultados de ANOVA para AV.**

Tests of Within-Subjects Effects: Measure Visual Acuity							
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
luminance	Sphericity Assumed	26.236	1	26.236	3319.587	.000	.982
	Greenhouse-Geisser	26.236	1.000	26.236	3319.587	.000	.982
	Huynh-Feldt	26.236	1.000	26.236	3319.587	.000	.982
	Lower-bound	26.236	1.000	26.236	3319.587	.000	.982
luminance * Group	Sphericity Assumed	7.380E-6	1	7.380E-6	.001	.976	.000
	Greenhouse-Geisser	7.380E-6	1.000	7.380E-6	.001	.976	.000
	Huynh-Feldt	7.380E-6	1.000	7.380E-6	.001	.976	.000
	Lower-bound	7.380E-6	1.000	7.380E-6	.001	.976	.000
Error(lum)	Sphericity Assumed	.474	60	.008			
	Greenhouse-Geisser	.474	60.000	.008			
	Huynh-Feldt	.474	60.000	.008			
	Lower-bound	.474	60.000	.008			
contrast	Sphericity Assumed	4.561	1	4.561	1803.352	.000	.968
	Greenhouse-Geisser	4.561	1.000	4.561	1803.352	.000	.968
	Huynh-Feldt	4.561	1.000	4.561	1803.352	.000	.968
	Lower-bound	4.561	1.000	4.561	1803.352	.000	.968
contrast * Group	Sphericity Assumed	3.226E-5	1	3.226E-5	.013	.910	.000
	Greenhouse-Geisser	3.226E-5	1.000	3.226E-5	.013	.910	.000
	Huynh-Feldt	3.226E-5	1.000	3.226E-5	.013	.910	.000
	Lower-bound	3.226E-5	1.000	3.226E-5	.013	.910	.000
Error(contrast)	Sphericity Assumed	.152	60	.003			
	Greenhouse-Geisser	.152	60.000	.003			
	Huynh-Feldt	.152	60.000	.003			
	Lower-bound	.152	60.000	.003			
lum * contrast	Sphericity Assumed	1.248	1	1.248	331.548	.000	.847
	Greenhouse-Geisser	1.248	1.000	1.248	331.548	.000	.847
	Huynh-Feldt	1.248	1.000	1.248	331.548	.000	.847
	Lower-bound	1.248	1.000	1.248	331.548	.000	.847
lum * contrast * Group	Sphericity Assumed	.001	1	.001	.214	.645	.004
	Greenhouse-Geisser	.001	1.000	.001	.214	.645	.004
	Huynh-Feldt	.001	1.000	.001	.214	.645	.004
	Lower-bound	.001	1.000	.001	.214	.645	.004
Error(lum*contrast)	Sphericity Assumed	.226	60	.004			
	Greenhouse-Geisser	.226	60.000	.004			
	Huynh-Feldt	.226	60.000	.004			
	Lower-bound	.226	60.000	.004			

#### 14.4. Anexo C: Las conversiones de la SC a diferentes escalas

La función de la sensibilidad al contraste (FSC) es un gráfico de la sensibilidad al contraste o umbral del contraste en función de la frecuencia espacial. Se puede expresar la SC en diferentes escalas del contraste: el umbral del contraste (U), log (U), sensibilidad al contraste (S), log (s) y en unidades de decibelios. El contraste de 100% es visto y 0% no visto.<sup>125</sup>

$$\text{Umbral del contraste (U)} = \left( \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}} \right) \dots \dots \dots \text{El contraste de Michelson}$$

**Ecuación 14.4: Umbral del contraste como expresado en fracción.**

$$\text{Umbral del contraste (U\%)} = \left( \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}} \right) \times 100$$

**Ecuación 14.5: Umbral del contraste como expresado en porcentaje.**

$$\log_{10}[\text{umbral del contraste}] = \log_{10}(U)$$

**Ecuación 14.6: Logaritmo del umbral del contraste.**

$$\text{Sensibilidad al contraste (S)} = \left( \frac{1}{U} \right)$$

**Ecuación 14.7: Sensibilidad al contraste.**

$$\log_{10}[\text{Sensibilidad al contraste}] = \log_{10}(S)$$

**Ecuación 14.8: Logaritmo de la sensibilidad al contraste.**

$$\text{Contrast sensitivity in decibels [S}_{\text{dB}}] = 20 \log_{10}(S)$$

**Ecuación 14.9: La sensibilidad al contraste expresado en decibelios.**

Ejemplo: Si el **umbral del contraste** medido fue **0,5**, entonces:

$$\log[U] = \log_{10}(0,5) = -0,30 \dots \dots \dots \text{de ecuación 14.6}$$

$$\text{Sensibilidad al contraste (S)} = \left(\frac{1}{0,5}\right) = 2 \dots \dots \dots \text{de ecuación 14.7}$$

$$\log[S] = \log_{10}(2) = 0,30 \dots \dots \dots \text{de ecuación 14.8}$$

$$\text{SC in decibels } [S_{\text{db}}] = 20 \log_{10}(S) = 20 \times (0,30) = 6 \text{ dB} \dots \dots \dots \text{de ecuación 14.9}$$

**Tabla 14.2: Diferentes maneras para expresar el umbral del contraste.**

Umbral del contraste (U)		Sensibilidad al contraste $S = (1/U_{\text{decimal}})$	$\log_{10}(S)$	Sensibilidad al contraste en decibelios
Decimal	%			$S_{(\text{dB})} = 20 * \log_{10}(S)$
1	100	1	0	0
0,95	95	1,05	0,02	0,45
0,85	85	1,18	0,08	1,4
0,50	50	2	0,30	6
0,25	25	4	0,60	12
0,1	10	10	1	20
0,05	5	20	1,30	26
0,01	1	100	2	40
0,001	0,1	1000	3	60

Adaptado de Wolkstein et al.<sup>125</sup>



## 14.5. Anexo D: Tabla de ANOVA de medidas repetidas para SC fotópica y mesópica: efecto principal de la iluminación y las interacciones

**Tabla 14.3: Resultados de ANOVA para SC**

Tests of Within-Subjects Effects; Measure CS							
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
luminance	Sphericity Assumed	120.968	1	120.968	3778.822	.000	.985
	Greenhouse-Geisser	120.968	1.000	120.968	3778.822	.000	.985
	Huynh-Feldt	120.968	1.000	120.968	3778.822	.000	.985
	Lower-bound	120.968	1.000	120.968	3778.822	.000	.985
luminance * Group	Sphericity Assumed	.001	1	.001	.026	.872	.000
	Greenhouse-Geisser	.001	1.000	.001	.026	.872	.000
	Huynh-Feldt	.001	1.000	.001	.026	.872	.000
	Lower-bound	.001	1.000	.001	.026	.872	.000
Error(luminance)	Sphericity Assumed	1.889	59	.032			
	Greenhouse-Geisser	1.889	59.000	.032			
	Huynh-Feldt	1.889	59.000	.032			
	Lower-bound	1.889	59.000	.032			
SF	Sphericity Assumed	3.712	2	1.856	104.959	.000	.640
	Greenhouse-Geisser	3.712	1.614	2.300	104.959	.000	.640
	Huynh-Feldt	3.712	1.680	2.209	104.959	.000	.640
	Lower-bound	3.712	1.000	3.712	104.959	.000	.640
SF * Group	Sphericity Assumed	.033	2	.016	.926	.399	.015
	Greenhouse-Geisser	.033	1.614	.020	.926	.382	.015
	Huynh-Feldt	.033	1.680	.019	.926	.385	.015
	Lower-bound	.033	1.000	.033	.926	.340	.015
Error(SF)	Sphericity Assumed	2.086	118	.018			
	Greenhouse-Geisser	2.086	95.201	.022			
	Huynh-Feldt	2.086	99.139	.021			
	Lower-bound	2.086	59.000	.035			
luminance * SF	Sphericity Assumed	3.802	2	1.901	202.036	.000	.774
	Greenhouse-Geisser	3.802	1.915	1.985	202.036	.000	.774
	Huynh-Feldt	3.802	2.000	1.901	202.036	.000	.774
	Lower-bound	3.802	1.000	3.802	202.036	.000	.774
luminance * SF * Group	Sphericity Assumed	.000	2	6.635E-5	.007	.993	.000
	Greenhouse-Geisser	.000	1.915	6.929E-5	.007	.992	.000
	Huynh-Feldt	.000	2.000	6.635E-5	.007	.993	.000
	Lower-bound	.000	1.000	.000	.007	.933	.000
Error(luminance*SF)	Sphericity Assumed	1.110	118	.009			
	Greenhouse-Geisser	1.110	112.992	.010			
	Huynh-Feldt	1.110	118.000	.009			
	Lower-bound	1.110	59.000	.019			

## 14.6. Anexo E: El cálculo del tamaño del disco del halo

Cada línea radial en el monitor del MonCv3 tiene 3 letras. Por lo tanto, la media de las letras que no se han visto es calculada utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Media de letras que no se han visto} = \frac{\text{Número de las letras que no se han visto}}{3}$$

**Ecuación 14.10: La media de letras que no se han visto.**

Se puede expresar el tamaño del disco del halo en minutos de arco (arcmin), en log arcmin o en grados (Tabla 14.4).

$$\text{Tamaño del disco del halo en log arcmin} = \log_{10} (\text{Tamaño del disco del halo en arcmin})$$

**Ecuación 14.11: Tamaño del disco del halo en unidades logarítmicas de arcmin (log arcmin).**

$$\text{Tamaño del disco del halo en grados} = \left( \frac{\text{Tamaño del disco del halo en arcmin}}{60} \right); 1^\circ = 60' (\text{arcmin})$$

**Ecuación 14.12: Tamaño del disco del halo en grados.**

**Ejemplo 1:** Un paciente ha leído todas las letras en cada línea

Número de letras que no se han visto = 0, entonces:

$$\text{Media de letras que no se han visto} = \frac{0}{3} = 0 \dots\dots\dots \text{de ecuación 14.10}$$

El tamaño del disco del halo = 66 arcmin O 1,82 log<sub>arcmin</sub> O 1,10° .....de la tabla 14.4

**Ejemplo 2:** Un paciente ha leído todas las letras excepto 2:

Numero de letras que no se han visto = 2, entonces:

$$\text{Media de letras que no se han visto} = \frac{2}{3} = 0,67 \dots\dots\dots \text{de ecuación 14.10}$$

El tamaño del disco del halo = 88 arcmin O 1,94 log<sub>arcmin</sub> O 1,47° .....de la tabla 14.4

## 14.7. Anexo F: Tabla de conversión para el tamaño del halo en arcmin, en log arcmin y en grados

**Tabla 14.4: La tabla de conversión del tamaño del halo.**

Total de letras no visto (x)	Media letras no visto (x/3)	Tamaño del halo (t) (minutos de arco)[t <sub>arcmin</sub> ]	Log <sub>10</sub> [t <sub>arcmin</sub> ]	Grados (°)
0	0,00	66	1,82	1,10
1	0,33	77	1,89	1,28
2	0,67	88	1,94	1,47
3	1,00	99	2,00	1,65
4	1,33	110	2,04	1,83
5	1,67	121	2,08	2,02
6	2,00	132	2,12	2,20
7	2,33	143	2,16	2,38
8	2,67	154	2,19	2,57
9	3,00	165	2,22	2,75
10	3,33	176	2,25	2,93
11	3,67	187	2,27	3,12
12	4,00	198	2,30	3,30
13	4,33	209	2,32	3,48
14	4,67	220	2,34	3,67
15	5,00	231	2,36	3,85
16	5,33	242	2,38	4,03
17	5,67	253	2,40	4,22
18	6,00	264	2,42	4,40
19	6,33	275	2,44	4,58
20	6,67	286	2,46	4,77
21	7,00	297	2,47	4,95
22	7,33	308	2,49	5,13
23	7,67	319	2,50	5,32
24	8,00	330	2,52	5,50
25	8,33	341	2,53	5,68
26	8,67	352	2,55	5,87
27	9,00	363	2,56	6,05
28	9,33	374	2,57	6,23
29	9,67	385	2,59	6,42
30	10,00	396	2,60	6,60

## 14.8. Anexo G: Tabla de ANOVA de medidas repetidas para el espesor macular: efecto principal

**Tabla 14.5: Resultados de ANOVA para los subcampos maculares.**

Tests of Within-Subjects Effects: macular subfield thicknesses								
Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Noncent. Parameter	Observed Power <sup>a</sup>
sectors	Sphericity Assumed	319334.208	8	39916.776	535.620	.000	4284.958	1.000
	Greenhouse-Geisser	319334.208	2.542	125629.941	535.620	.000	1361.472	1.000
	Huynh-Feldt	319334.208	2.731	116928.267	535.620	.000	1462.792	1.000
	Lower-bound	319334.208	1.000	319334.208	535.620	.000	535.620	1.000
sectors * Group	Sphericity Assumed	1107.479	8	138.435	1.858	.065	14.861	.786
	Greenhouse-Geisser	1107.479	2.542	435.696	1.858	.149	4.722	.433
	Huynh-Feldt	1107.479	2.731	405.518	1.858	.145	5.073	.451
	Lower-bound	1107.479	1.000	1107.479	1.858	.179	1.858	.268
Error(sectors)	Sphericity Assumed	31598.376	424	74.524				
	Greenhouse-Geisser	31598.376	134.719	234.551				
	Huynh-Feldt	31598.376	144.744	218.305				
	Lower-bound	31598.376	53.000	596.196				

## 14.9. Anexo H: Los valores de referencia de DRCR.net para el edema macular subclínico en subcampos maculares usando el modelo del OCT de Cirrus

Los valores de referencia de la DRCR.net para los subcampos maculares central, interno y externo fueron calculados en los modelos del OCT de Cirrus y Spectralis.<sup>282</sup>

**Tabla 14.6: Las comparaciones entre los valores de referencia del DRCR.net y los valores del presente estudio para el subcampo macular central.**

Subcampo macular central (μm)			
	Género (n)	El valor de referencia de DRCR.net	Los valores del presente estudio (estado del espesor [n])
edema macular	Hombre	≥ 350	-----
	Mujer	≥ 290	-----
edema macular subclínical	Hombre (12)	> 275 y < 305	218 - 274 (disminución [10])
			277 - 282 (normal [2])
	Mujer (13)	> 260 y < 290	213 - 260 (disminución [7])
			267 - 282 (normal [6])

Para los espesores de subcampos maculares internos y externos en el rango normal no debe haber más de un área por encima del rango normal (media normal  $\pm$  2 DE) y ningún área más que 15 μm por encima del rango normal.<sup>282</sup> Se considera un aumento en el espesor cuando al menos dos áreas están por encima del rango normal y/o una área de 15 μm por encima del rango normal.<sup>282</sup>

**Tabla 14.7: Las comparaciones entre los valores de referencia del DRCR.net y los valores del presente estudio para los subcampos maculares internos y externos.**

Subcampos maculares		Media $\pm$ DE, (min., max.) (μm)		Media <sub>control</sub> $\pm$ 2DE (diferencia μm)	Estado
		Control	Diabético		
3mm interno	T3	321,18 $\pm$ 16,03 (294,00, 348,67)	312,45 $\pm$ 12,31 (281,67, 331,00)	345,8 (14,8)	Normal
	N3	334,91 $\pm$ 15,26 (311,33, 374,00)	327,17 $\pm$ 15,06 (299,67, 361,00)	365,03 (4,03)	Normal
	S3	331,36 $\pm$ 13,84 (303,00, 355,67)	325,50 $\pm$ 15,65 (293,00, 365,00)	362,66 (-2,34)	Normal
	I3	329,57 $\pm$ 15,31 (302,00, 369,67)	321,12 $\pm$ 14,88 (295,00, 345,33)	359,33 8 (14)	Normal
6mm externo	T6	269,55 $\pm$ 13,36 (242,67, 293,33)	266,24 $\pm$ 12,42 (240,00, 290,00)	294,39 (4,39)	Normal
	N6	301,87 $\pm$ 14,97 (273,67, 334,67)	296,49 $\pm$ 14,76 (265,00, 327,33)	331,29 (4,06)	Normal
	S6	284,59 $\pm$ 13,76 (262,00, 314,67)	281,16 $\pm$ 14,45 (250,00, 311,67)	313,49 (1,82)	Normal
	I6	275,37 $\pm$ 13,80 (254,00, 311,00)	273,11 $\pm$ 13,40 (244,67, 296,00)	302,17 (6,17)	Normal

## 14.10. Anexo I: Aprobación del comité ético de investigación



### Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 14/021-E

24 de enero de 2014

#### CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 22/01/2014, acta 1.2/14 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

**Título: "Función visual en pacientes diabéticos tipo 2 con o sin retinopatía precoz"**

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por **Dña Cinta Puel Marín** en la FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

Lo que firmo en Madrid, a 24 de enero de 2014

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

## 14.11. Anexo J: Consentimiento informado del paciente



1 de 2

### Consentimiento informado

#### INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

**Título del estudio:** La función visual en sujetos normales y diabéticos.

**Promotor:** Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Óptica y Optometría

**Código de protocolo:** 14/021-E

#### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

#### FUNDAMENTO

El estudio que se va a llevar a cabo es un estudio promovido por la Universidad Complutense de Madrid realizado en Clínica de la Facultad de Óptica y Optometría con el fin de comparar la función visual en sujetos normales y diabéticos.

El objetivo final del estudio es determinar los cambios en la capa nerviosa de la retina a través de pruebas de agudeza visual y sensibilidad al contraste bajo niveles de luz bajos en los diabéticos sin retinopatía o primeras etapas de la retinopatía.

#### Para este estudio requiere que usted vaya a:

Clínica de Escuela de Óptica  
Universidad Complutense  
Av. Arcos de Jalón s/n (Distrito San Blas)

***No se le administrará ningún colirio y ninguna de las pruebas que se le van a realizar comporta ningún riesgo para sus ojos o su salud.***

Cualquier nueva información relativa a la evaluación de las funciones visuales y características encontradas durante su participación le será comunicada.

#### BENEFICIOS ESPERADOS E INCONVENIENTES

Es posible que, individualmente, no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. Sepa además, que se podrían recabar nuevos datos de usted una vez terminado el estudio.

**CONFIDENCIALIDAD**

Los datos que se obtengan de usted serán pasados a una base de datos en la que se recogerán los resultados de los pacientes, incluidas las revisiones.

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizará el Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

**OTROS ASPECTOS DE INTERÉS**

No se esperan efectos adversos derivados de la exploración.

No se esperan usos comerciales derivados de la investigación y, actualmente, no existe una fuente de financiación del proyecto de investigación.

En caso de necesitar cualquier información, en caso de dudas respecto a sus derechos o por cualquier otro motivo, no dude en contactar con los investigadores principales del estudio.

**Firma del paciente:****Firma del investigador:****Nombre:**..... **Nombre:**.....Shroug Aldaham.....**Fecha:**..... **Fecha:**.....

Tel. 913946863 (Dra. M<sup>a</sup> Cinta Puell)



## 14.12. Anexo K: Consentimiento firmado



1 de 1

### Consentimiento Firmado

#### INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

**Título del estudio:** La función visual en sujetos normales y diabéticos.

**Promotor:** Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Óptica y Optometría

**Código de protocolo:** 14/021-E

Yo (nombre y apellidos): .....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

Acepto mi compromiso de cumplir con los procedimientos del estudio que se me han expuesto.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: .....Shroug Aldaham.....(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**..... **Nombre:**.....Shroug Aldaham.....

**Fecha:**..... **Fecha:**.....

Tel. 913946863 (Dra. M<sup>a</sup> Cinta Puell)

## 14.13. Anexo L: Ficha del examen del paciente



1 de 4

ID: D.....

☐ Control

☐ Diabético

EXAMINADOR:..... Fecha:..... - ..... - 20.....

### INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

**Título del estudio:** La función visual en sujetos normales y diabéticos.

**Promotor:** Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Óptica y Optometría

**Código de protocolo:** 14/021-E

### INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL PACIENTE

Apellidos:..... Nombre:.....

DNI/NIE:..... Fecha de nacimiento:.....

Dirección:..... C.P..... Localidad.....

Teléfono: ..... Móvil..... e-mail.....

### HISTORIA MÉDICA

• ¿Es Diabético? ☐ No ☐ Sí

En caso afirmativo, ¿Durante cuántos años?..... años, desde(Fecha).....

• ¿Cómo está controlando su diabetes?

☐ con la dieta

☐ con la medicación, y ¿cómo se llama?....., ¿qué dosis por día?.....

☐ con insulina, ¿qué dosis por día?.....

• ¿Suele visitar al médico para un seguimiento con el nivel de glucosa? ☐ No ☐ Sí

En caso afirmativo, ¿Cuántas veces al año?..... veces.

• ¿Tiene alguna otra enfermedad? ☐ No ☐ Sí

En caso afirmativo, ¿Cuál es? ☐ Colesterol ☐ Hipertensión ☐ Otro (¿Cuál?).....

• ¿Toma medicamentos distintos de los de la diabetes? ☐ No ☐ Sí

En caso afirmativo, ¿Cuál es/son?.....

• ¿Tiene alguna cirugía? ☐ No ☐ Sí

En caso afirmativo, ¿Cuál es?.....

### HISTORIA OCULAR

• ¿Ha tenido alguna enfermedad de los ojos? ☐ No ☐ Sí

En caso afirmativo, ¿Cuál es?..... ¿Cuál es la medicación que ha-usado?.....

• ¿Ha tenido alguna cirugía ocular? ☐ No ☐ Sí

En caso afirmativo, ¿Cuál?..... y ¿hace cuanto tiempo?.....

• ¿Tiene alguna otra condición en sus ojos? ☐ No ☐ Sí, En caso afirmativo, ¿Cuál es?.....

• Si tiene diabetes, ¿alguna vez has visitado a un oftalmólogo para examinar la retina? ☐ No ☐ Sí,

En caso afirmativo, ¿cuántas veces al año?..... veces.

• ¿Usa compensación óptica? ☐ No ☐ Sí .....

01Nov.2014



2 de 4

ID: D.....

☐ Control☐ Diabético**Pruebas Función Visual**

COMPENSACIÓN HABITUAL <input type="checkbox"/> GAFAS <input type="checkbox"/> LC					tipo:	AV S/C
	Esfera	Cilindro	Eje	AV	Adición:	
OD						
OI						

**REFRACCIÓN**

AUTORREFRACTOMETRO (todos los pacientes incluidos si AV c/c<1)					REFRACCIÓN SUBJETIVA (sólo si AV c/c<1)				
	Esfera	Cilindro	Eje	AV		Esfera	Cilindro	Eje	AV
OD					OD				
OI					OI				

OJO EN EL QUE SE REALIZARÁN LAS MEDIDAS ☐ OD ☐ OI**EXAMEN CON LÁMPARA DE HENDIDURA**

	OD	OI
Segmento anterior:		

**RETINOGRAFÍA**

OD	<input type="checkbox"/> Retina normal <input type="checkbox"/> Retina de un diabético, y grado de la retinopatía es.....
OI	<input type="checkbox"/> Retina normal <input type="checkbox"/> Retina de un diabético, y grado de la retinopatía es.....

**Criterios de estudio**El paciente: ☐ CUMPLE con los criterios del estudio ☐ NO CUMPLE con los criterios del estudio

Peso.....Kg...cintura.....cm...altura.....cm...

01Nov.2014



3 de 4

ID: D.....

☐Control☐Diabético**Glucómetro (con Accu-Check Aviva)**

Nivel de glucosa.....mg/dl.

¿Cuántas horas hace que comió algo hoy? ☐ entre 2 horas ☐ <2horas ☐ >2horas• ¿Se ha medido el nivel de azúcar en alguna ocasión? ☐ No ☐ Sí, En caso afirmativo, ¿Dónde?....., ¿cuándo?....., y cuantas veces al año?.....veces.**HEMOGLOBINA GLUCOSILADA HbA1c (con A1CNow+)**

.....%.....

**AGUDEZA VISUAL LEJOS****Agudeza Visual Mesópica**☐4m☐2m

AV ALTO CONTRASTE						AV BAJO CONTRASTE							
Nº línea	Letras en cada línea						Letras en cada línea					logMAR	Decimal
1	F	D	B	E	V		R	V	N	D	F	1	0.1
2	N	P	R	U	K		U	P	E	H	K	0.9	0.12
3	D	V	E	B	H		B	R	V	N	D	0.8	0.16
4	R	K	U	P	F		F	U	H	E	P	0.7	0.20
5	B	V	H	E	N		K	B	V	R	N	0.6	0.25
6	U	F	P	K	D		D	H	U	F	E	0.5	0.32
7	E	N	V	H	R		P	R	K	B	V	0.4	0.40
8	P	K	F	D	B		N	D	F	U	H	0.3	0.50
9	V	R	H	N	U		E	B	K	P	R	0.2	0.63
10	K	B	D	F	E		V	N	D	F	U	0.1	0.80
11	H	N	U	R	P		H	E	P	K	B	0	1
12	F	B	E	D	V		R	D	N	V	F	-0.1	1.25
13	N	R	U	P	K		U	H	P	E	K	-0.2	1.60
14	D	B	E	V	H		B	V	F	N	D	-0.3	2.0

**Agudeza Visual Fotópica**☐4m☐2m

AV ALTO CONTRASTE						AV BAJO CONTRASTE						logMAR	Decimal
Nº línea	Letras en cada línea					Letras en cada línea							
1	F	D	B	E	V	R	V	N	D	F	1	0.1	
2	N	P	R	U	K	U	P	E	H	K	0.9	0.12	
3	D	V	E	B	H	B	R	V	N	D	0.8	0.16	
4	R	K	U	P	F	F	U	H	E	P	0.7	0.20	
5	B	V	H	E	N	K	B	V	R	N	0.6	0.25	
6	U	F	P	K	D	D	H	U	F	E	0.5	0.32	
7	E	N	V	H	R	P	R	K	B	V	0.4	0.40	
8	P	K	F	D	B	N	D	F	U	H	0.3	0.50	
9	V	R	H	N	U	E	B	K	P	R	0.2	0.63	
10	K	B	D	F	E	V	N	D	F	U	0.1	0.80	
11	H	N	U	R	P	H	E	P	K	B	0	1	
12	F	B	E	D	V	R	D	N	V	F	-0.1	1.25	
13	N	R	U	P	K	U	H	P	E	K	-0.2	1.60	
14	D	B	E	V	H	B	V	F	N	D	-0.3	2.0	

01Nov.2014



4 de 4

ID: D.....

☐Control

☐Diabético

<b>DIAMETRO PUPILAR</b> (del ojo que se va a examinar).....	<b>EN FOTÓPICO</b> .....mm / <b>EN MESÓPICO</b> .....mm
--	---

**MEDIDA DE MON CV-3**

R Z N E D N R Z E Z	E R O C D R E N R N
D E R N Z E D N R E	Z R N E Z N O E D C
Z N O C D D R O R D	D Z O N C D O C R E

**TEST DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE**

FOTÓPICA	MESÓPICA
Umbral	Umbral

↓  
Todos se imprimirán en una hoja separada

**CAMPO VISUAL CON FDT (Grapar ticket)**

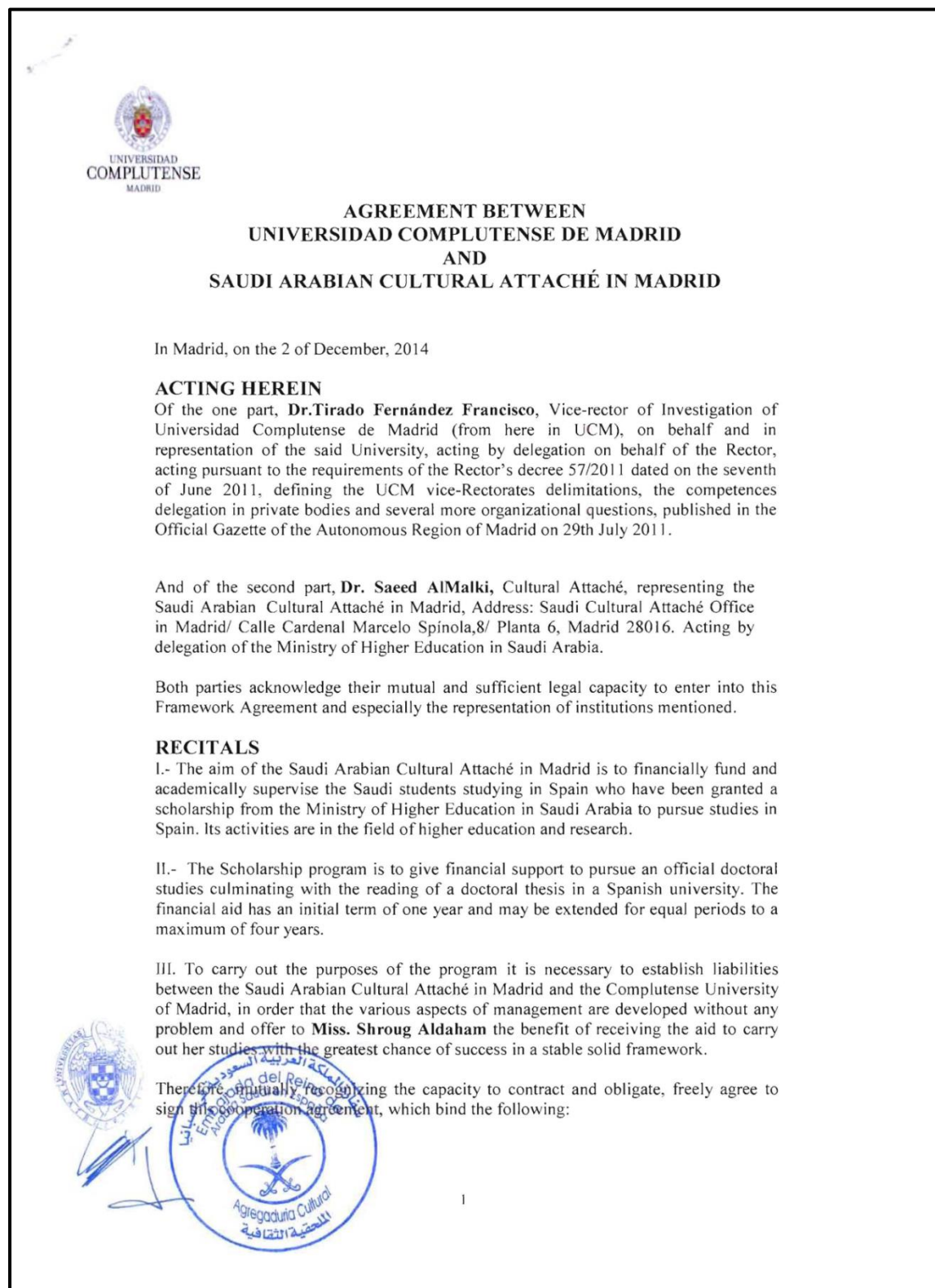
Umbral	DM (desviación media)	DEP(desviación estándar de patrón)
↓ será copiado del ticket		
Errores de fijación	Errores positivos falsos	Errores negativos falsos

01Nov.2014



#### 14.14.2. Apoyo financiero renovado para el segundo año (2014-2015)

El apoyo financiero del segundo año hecho por la Agregaduría Cultural de Arabia Saudí en Madrid a través un convenio entre la agregaduría cultural de Madrid y la UCM.





## **PACTS**

### **First. Purpose of the Agreement**

The purpose of this agreement is to regulate the cooperation between the signatories entities in relation to the support provided by the Saudi Arabian Cultural Attaché in Madrid to Miss Shroug Aldaham for the doctoral program "Optics, Optometry and Vision" at the Complutense University of Madrid.

For the purposes of this agreement, the term "**financial support**" is the scholarship granted by the Saudi Arabian Cultural Attaché in Madrid to the Complutense University of Madrid for the development of experimental research for the doctoral student Shroug Aldaham which aims to study the visual function in the diabetic population.

### **Second. University Commitments**

The Complutense University will provide and facilitate to Miss Shroug Aldaham, the beneficiary of the grant, enrolled in the doctoral program "Optics, Optometry, and Vision" the necessary support, and the means, equipment that are necessary for the normal development of the activity. Specifically, ensure the achievement of the objectives of the research leading to the doctoral thesis.

### **Third . Contribution of Saudi Arabian Cultural Attaché in Madrid**

1. The Saudi Arabian Cultural Attaché in Madrid will pay to the Complutense University of Madrid the amount of **4,920 Euros** according to the procedure outlined in Appendix 1 budget to cover the training of Miss Shroug Aldaham and that the University considers it justified.

Modifications of the initial budget will be admitted between concepts up to 25%.

The inclusion of expenditure concepts not foreseen in the initial budget will be allowed provided it is adequately justified their need.

The University deducts 20% from the amount paid by the Saudi Arabian Cultural Attaché in Madrid as indirect costs.

2. The contribution of the Saudi Arabian Cultural Attaché in Madrid to the University will be made at the signing of this agreement, in the current account opened in the name of TESORERÍA CUENTA RESTRINGIDA DE INGRESOS SERVICIO DE INVESTIGACIÓN

**Bank Name:** BANKIA,

**Adress:** c/ Alberto Alcocer, 46. 28016 Madrid, Spain

**IBAN:** ES26 2038 5837 9060 0061 5797

**SWIFT code:** CAHMESMMXXX

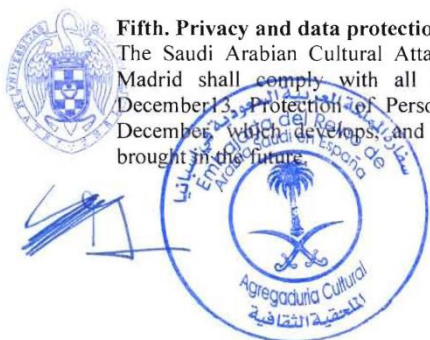
Reference of payment: Doctoral student/Optometry

### **Fourth. Diffusion**

In all actions carried out in compliance with the terms of this agreement, shall include the collaboration of the Saudi Arabian Cultural Attaché in Madrid.

### **Fifth. Privacy and data protection**

The Saudi Arabian Cultural Attaché in Madrid and the Complutense University of Madrid shall comply with all legal provisions established in Law 15/1999, of December 13, Protection of Personal Data and the Royal Decree 1720/2007 of 21 December, which develops, and any other active legislation or other that may be brought in the future.





**Sixth . Duration and extension**

This agreement will run for one year from the date of signature. The first year was paid by the Saudi Cultural Attaché in Paris when it was the supervising body for Saudi Students studying in Spain. This year is the second year. The duration of the agreement may be extended between parties as the need arises and in accordance with the duration of Miss Shroug Aldaham's Scholarship which will end in June 2016.

**Seventh. Termination of the agreement**

Will be grounds for the termination of this agreement the term of compliance and its effects, the completion of its object, the supervening impossibility of fulfilling the proposed order or mutual agreement of the parties. It will also result in early termination of this agreement if there is no compliance of any of the clauses of it.

**Eighth . Jurisdiction**

In the event of any discrepancy in the application or interpretation of this Agreement, the parties hereby will be subject to the courts of the city of Madrid (Spain), disclaiming their own jurisdiction.

And in testimony in accordance with the contents of this document, the two parties accept the terms, in the respective interest that they act, signed this document in duplicate and a single effect at the place and date indicated.

Saudi Arabian Cultural Attaché in Madrid

For the Universidad Complutense de Madrid

18-12

Dr. Saeed M. AlMalki

2014



Dr. Tirado Fernández Francisco


**Appendix 1: Budget**

<p>Consumables or Supplies:</p> <p>A1C NOW-self Check Cartridge tests for glucose and glycosylated hemoglobin 450 €</p> <p>Printer cartridges, memory sticks, photocopying services and others consumables 500 €</p> <p>Filters and lenses 570 €</p>	<p>Subtotal Euro <u>1,520</u></p>
<p>Other costs:</p> <p>Advertising for recruiting patients 500 €</p> <p>Use of special equipment in the Optometric Clinic 600 €</p> <p>Editing services and publication costs 1300 €</p>	<p>Subtotal Euro <u>2,400</u></p>
SUBTOTAL DIRECT COSTS	Euro <u>3,920</u>
INDIRECT COSTS (20%)	Euro <u>984</u>
<p><b>TOTAL BUDGET REQUEST</b> (Direct + indirect costs)</p>	<p><b>TOTAL Euro <u>4,920</u></b></p>



### 14.14.3. Apoyo financiero para al alquiler de un espacio en la clínica (2014-2015)

El apoyo financiero de (€1250) hecho por la Agregaduría Cultural de Arabia Saudí en Madrid para la Clínica Universitaria de Optometría. (Con un acuerdo entre la directora de la tesis (Dr. Puell) y el director de la clínica Dr. Carballo, para que la estudiante pueda usar los aparatos de la clínica):

		<b>CLÍNICA UNIVERSITARIA DE OPTOMETRÍA</b> <b>UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID</b> ARCOS DE JALÓN, N° 118 28037 MADRID 913946889 N.I.F. Q 2818014-I		12/12/14	
<b>Centro</b> 1 <b>Factura</b> 4IOP001409 <b>Fecha</b> 29/09/2014 <b>HC Paciente:</b> <b>Paciente:</b>		<div>SAUDI ARABIAN CULTURAL BUREAU, MADRID CALLE CARDENAL MARCELINO SPINOLA 8 - 6º P 28010 MADRID MADRID</div>			
N.I.F. N6321031D					
Concepto	Descripción	Cantidad	Precio	I.V.A.	Total
SERVICIOS	OPTOMETRÍA GENERAL	50	25,00	0%	1.250,00
GENÉRICO	OPTOMETRIC (EYE) EXAMINATION FOR A CLINICAL INVESTIGATION ON DIABETICS FOR THE Ph. D. Project of Miss Shroug Aldaham Transf. a la Cta.: ES0520385837916000615932	1	0,00	0%	0,00
<b>% I.V.A.</b>	<b>Base imponible</b>	<b>Cuota</b>			
0	1.250,00 €	0,00 €			
<p>* Operación exenta de acuerdo con lo establecido en el art. 20.Uno.3º y 5º de la ley 37/1992, de 28 de diciembre del Impuesto sobre el Valor añadido</p>					
<b>Efectivo</b> <input type="checkbox"/> <b>Tarjeta</b> <input type="checkbox"/>		<div>Importe venta 1.250,00 € 0,00 € Base imponible 1.250,00 € Importe I.V.A. 0,00 € Importe a pagar 1.250,00 €</div>			
<p>La CLÍNICA UNIVERSITARIA DE OPTOMETRÍA le informa de que dispone de un fichero con sus datos personales, necesarios para la correcta prestación de nuestros servicios ópticos. De acuerdo con lo dispuesto en la L.O. 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, usted puede ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición enviando una solicitud por escrito a la siguiente dirección: C/ Arcos del Jalón, n° 118, 28037 Madrid. Los datos recabados por esta Clínica Universitaria no se comunicarán a terceros, excepto en aquellos casos que sean exigidos por ley o imprescindibles para la correcta prestación de nuestros servicios.</p>					

## **14.15. Anexo N: Producción Científica**

### **14.15.1. Congresos**

**European association of vision and eye research (EVER) Niza, Francia- [7-10 octubre 2015] (2 Pósteres)**

- Mesopic Visual Acuity in type 2 diabetics without retinopathy.<sup>289</sup>
- Frequency doubling perimetry in type 2 diabetics without retinopathy.<sup>290</sup>
- Anterior segment changes after femtosecond cataract surgery measured with OCT and scheimpflug imaging technology. (Coautora / revisión del inglés).<sup>291</sup>

**OPTOM2016: 24 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica Madrid, España- [8-10 abril 2016] (2 Pósteres)**

- Espesor de la retina en diabéticos tipo 2 sin retinopatía usando el OCT. (Fue seleccionada como uno de 12 mejores Pósteres).
- Evaluación de la capacidad diagnóstica de la agudeza visual y la sensibilidad al contraste en diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

**European Academy for Optometry and Optics Berlin, Alemania- [19-22 mayo 2016] (1 Póster y 1 comunicación oral)**

- Halo size and mesopic visual acuity in type 2 diabetics without retinopathy (Póster)
- Relationship between retinal thickness and photopic high and low contrast visual acuity (comunicación oral).

**European association for vision and eye research (EVER) Niza, Francia- [5-8 octubre octubre 2016] (1 Póster y comunicación oral [rapid fire])**

- Frequency doubling technology perimetry and retinal nerve fiber layer correlation in type 2 diabetics without retinopathy.<sup>292</sup>

**International Conference and Expo on Optometry and Vision Science Roma, Italia- [20-22 octubre 2016] (Orador honorario invitado)**

- Macular thickness in type 2 diabetics without retinopathy and its correlation with contrast sensitivity at low spatial frequencies.

#### **14.15.2. Artículos en preparación**

- Macular Thickness and its Correlation with Low-Contrast Visual Acuity in Subjects with Type 2 Diabetes without Retinopathy.
- Mesopic visual function in type 2 diabetics without retinopathy and its diagnostic capacity.
- Disk halo size in type 2 diabetics without retinopathy: its correlation with mesopic visual function and its diagnostic capacity.
- Visual field loss in type 2 diabetics without retinopathy using the FDT and its diagnostic capacity.

244



# Frequency-Doubling Perimetry in Type2 Diabetes without Retinopathy

Shroug M. Aldaham<sup>1</sup>, María del Carmen Martín-Ridura<sup>2</sup>, María Jesús Pérez-Carrasco<sup>1</sup>, Catalina Palomo-Álvarez<sup>1</sup>, Jesús Carballo-Álvarez<sup>1</sup>, María Cinta Puell<sup>1</sup>

(1)Applied Vision Research group, Faculty of Optics and Optometry, Complutense University of Madrid, (2) Diabetes Unit, Health promotion and prevention services, Madrid City Hall EVER 2015(Nice, France; 7 – 10 October 2015) / saldaham@ucm.es



## INTRODUCTION

Diabetes causes inner neural retinal damage before any apparent retinal vascular changes.<sup>(1,2)</sup> The Frequency doubling technology(FDT) was used as a quick method to detect neural changes in the type 1 diabetics with no retinopathy.<sup>(1)</sup> The study showed that there was a decrease in retinal sensitivity before the presence of a vascular lesion.<sup>(1)</sup>

## PURPOSE

To assess FDT perimetry and its diagnostic capacity in type 2 diabetics without retinopathy and well controlled glucose level.

## METHODS

**SUBJECTS:** 28 control subjects and 16 diabetics (well controlled glucose level) without retinopathy (mean onset duration 7.6±4.73 ys).

**AGE:** ■ Controls: 61.04±4.53 ■ Diabetics: 63.94±5.08 (p=0.06)

## INCLUSION CRITERIA:

■ Best corrected VA of 20/20 or better, absence of any eye disease or abnormal ocular media, no use of ocular medications, and no signs of retinopathy(for diabetics).

## APPARATUS and PROGRAM:

● FDT perimetry(Carl Zeiss Meditec, Dublin,California, USA).

● Full threshold C-20 program

● VF within the central 20° was divided into 17 locations: central(C) within 5°, 8 nasal(N1,N2,...), and 8 temporal(T1,T2,...). (Figure-1)<sup>(3)</sup>

## PARAMETERS COMPARED:

● Mean deviation (MD).

● Pattern standard deviation (PSD).

● Mean sensitivities for each VF location.

● Area under the curve (AUC) of a Receiver Operating Characteristic (ROC) was calculated to assess the diagnostic value of the FDT perimetry.

## RESULTS

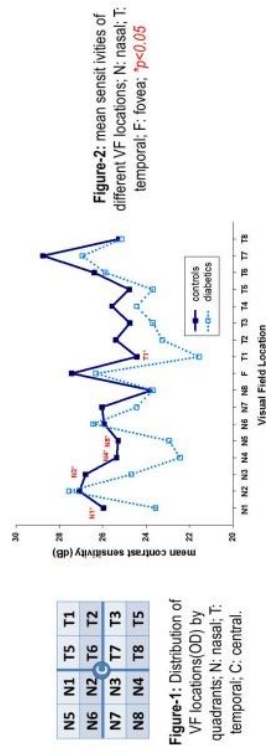
● The mean MD was not different between the two groups. PSD was significantly worse in the diabetics than controls. (Table-1)

**Table-1:** means of MD and PSD, and mean difference between controls and diabetics

Parameters	Controls	Diabetics	mean <sub>diff</sub> ±sd	t-test	p-value
MD(dB)	-2.14±1.68	-3.17±1.67	1.03±1.06[-0.029; 2.09]	1.96	0.056
PSD(dB)	3.53±0.64	3.94±0.41	-0.41±0.36[-0.77; -0.049]	-2.29	0.0268

̄: mean, sd: standard deviation; MD: mean deviation; PSD: pattern standard deviation; \*p-value<0.05.

● Mean sensitivities for some VF locations were significantly lower in the diabetic group.(Figure-2)



**Figure-2:** mean sensitivities of different VF locations; N: nasal; T: temporal; F: fovea; \*p<0.05

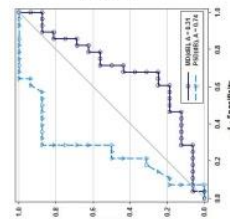
**Figure-1:** Distribution of VF locations(OD) by quadrants: N: nasal; T: temporal; C: central.

● AUC values for MD and PSD were 0.31 and 0.74, Respectively.(Table-2 and Figure-3).

**Table-2:** ROC curve area

	AUC	p-value
MD(dB)	0.31	1.904
PSD(dB)	0.74	0.008

AUC: area under the curve; MD: mean deviation; PSD: pattern standard deviation; \*p-value<0.05.



**Figure-3:** ROC curve for MD and PSD

## CONCLUSION

FDT perimetry had a diagnostic capacity as a clinical tool for the detection of early retinal dysfunction in Type 2 diabetics before the onset of retinopathy.

## REFERENCES

- 1) Pinilla I et al. Changes in frequency-doubling perimetry in patients with type 1 diabetes prior to retinopathy. Bio Med res Int 2013;2013:341269.
- 2) Jackson GR et al. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol 2012;96:699-703.
- 3) Adams CW et al. Normal aging effects for frequency doubling technology perimetry. Optom Vis Sci 1999;76:582-587.

## Acknowledgement

Supported by a Doctoral scholarship from the Saudi Ministry of higher education to Shroug Aldaham.

**Espesor de la Retina en Diabéticos Tipo 2 Sin Retinopatía usando Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral Cirrus 4000-HD**

Shroug M. Aldaham<sup>1</sup>, María del Carmen Martín-Ridaura<sup>2</sup>, Ana Rosa Barrio de Santos<sup>1</sup>, Beatriz Antona Peñalba<sup>1</sup>, María Jesús Pérez-Carrasco<sup>1</sup>, Jesús Carballo-Álvarez<sup>1</sup>, María Cinta Puell<sup>1</sup>

(1) Grupo de Investigación Visión Aplicada, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid  
(2) Servicio de Prevención y Promoción de la Salud, Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Unidad de Diabetes

EXOPTOM 2016 (Madrid, España ; 08 – 10 Abril 2016) / [saldaham@ucm.es](mailto:saldaham@ucm.es)

### ANTECEDENTES

La degeneración neuronal en la retina precede al daño microvascular clínicamente detectable en sujetos diabéticos tipo 2 con buena agudeza visual.<sup>(1-3)</sup>

### OBJETIVOS

Valorar el espesor de la mácula, la capa de células ganglionares más la capa plexiforme interna (CCG+CPI) y la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en diabéticos tipo 2 sin retinopatía y con el nivel de glucosa controlado y comparar los espesores con un grupo control.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla-1: Media (± DE) de datos demográficos de la muestra de sujetos

Muestra de sujetos		Media ± DE		
Grupo	n	Edad (años)	Duración de diabetes (años)	Hemoglobina glucosilada (HbA1c; %)
Controles	29	60 ± 6,0	-----	5,8 ± 0,42
Diabéticos	28	63 ± 6,2	8,03 ± 4,5	6,9 ± 0,74

#### Criterios de inclusión

- AV con la mejor corrección de 20/20 o mejor.
- Medios oculares normales, ausencia de enfermedad ocular y no uso de medicamentos oculares.
- Sin signos de retinopatía.

#### Aparato y protocolos del examen

- Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral Cirrus 4000-HD (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA). (figura 1)
- Área macular y CCG+CPI: el cubo macular 512x128.
- CFNR: el cubo de disco óptico 200x200.

#### Parámetros que se compararon entre dos grupos

- Media (± DE) del espesor de los subcampos maculares (figura 2), la CCG+CPI y la CFNR.

**Figura-1:** (A) Cirrus OCT 4000-HD y (B) Imagen de las capas de la retina examinadas.

### RESULTADOS

- En el grupo de diabéticos se encontró una disminución significativa en el espesor de la mácula respecto al grupo control en los sectores C, T3, e I3 (tabla 2). No hubo diferencias significativas en otros sectores maculares.
- No hubo diferencias significativas en los valores medios de los espesores de CCG+CPI y de CFNR entre los dos grupos (tabla 2).

Tabla-2: Media (± DE) del espesor del sector central y los sectores maculares, CCG+CPI y CFNR.

		Espesor Medio ± DE (micras, μm)		p (t-test)
		Controles	Diabéticos	
<b>Central</b>	<b>C</b>	271,93±20,0	258,02±20,8	0,01
	<b>T3</b>	321,18±16,0	312,45 ± 12,3	0,03
<b>Sectores internos</b>	<b>N3</b>	334,91±15,3	327,17 ± 15,1	0,06
	<b>S3</b>	331,36 ± 13,8	325,50 ± 15,7	0,14
	<b>I3</b>	329,57 ± 15,3	321,12 ± 14,9	0,04
	<b>T6</b>	269,55 ± 13,4	266,24 ± 12,4	0,34
<b>Sectores externos</b>	<b>N6</b>	301,87 ± 14,9	296,49 ± 14,8	0,17
	<b>S6</b>	284,59 ± 13,8	281,16 ± 14,5	0,36
	<b>I6</b>	275,37 ± 13,8	273,11 ± 13,4	0,53
	<b>CCG+CPI</b>		82,56 ± 5,3	80,69 ± 7,1
<b>CFNR</b>		89,93 ± 8,6	89,82 ± 6,8	0,96

**Figura-2:** Representación de los sectores maculares, mapa de la cuadrícula de Tratamiento temprano de retinopatía diabética (ETDRS) que se divide en sectores central (C), internos: temporal (T3), nasal (N3), superior (S3), inferior (I3) y externos: temporal (T6), nasal (N6), superior (S6), inferior (I6).

**Figura-3:** Espesor de los subcampos maculares. (\* p < 0,05).

### CONCLUSIONES

El espesor de la retina mostró un adelgazamiento localizado en los sectores macular central, temporal interno e inferior interno en pacientes con diabetes tipo 2 sin retinopatía y con agudeza visual unidad. Los resultados sugieren la necesidad de usar OCT para seguir los cambios estructurales de la retina en diabéticos tipo 2 en las etapas tempranas de diabetes antes del comienzo de la retinopatía, con el fin de poder detectar precozmente cambios en la función visual.

### REFERENCIAS

1. Chhabiani J et al. Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:6333-38.
2. Antonetti DA et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. Diabetes. 2006;55:2401-11.
3. Jackson GR et al. Visual dysfunction associated with diabetic retinopathy. Curr Diab Rep. 2010;10:380-384.

### AGRADECIMIENTOS

- Los autores agradecen a la empresa de Carl Zeiss por el préstamo de la OCT Cirrus 4000-HD para este estudio.
- Con el apoyo de una beca de doctorado del Ministerio de Educación de Arabia Saudí concedida a Shroug Aldaham.



**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DIAGNÓSTICA DE LA AGUDEZA VISUAL Y DE LA SENSIBILIDAD AL CONTRASTE EN DIABÉTICOS DE TIPO 2 SIN RETINOPATÍA**

Shroug M. Aldaham<sup>1</sup>, María del Carmen Martín-Ridaura<sup>2</sup>, Ana Rosa Barrio de Santos<sup>1</sup>, Beatriz Antona Peñalba<sup>1</sup>, María Jesús Pérez-Carrasco<sup>1</sup>, Catalina Palomo-Álvarez<sup>1</sup>, María Cinta Puell<sup>1</sup>

(1) Grupo de Investigación Visión Aplicada, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid  
(2) Servicio de Prevención y Promoción de la Salud, Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Unidad de Diabetes

OPTOM 2016 (Madrid, España; 08 – 10 Abril 2016) / [saldaham@ucm.es](mailto:saldaham@ucm.es)

### ANTECEDENTES

En pacientes diabéticos tipo 2 se han encontrado alteraciones de la función visual anteriores a la detección de cambios microvasculares en la retina.<sup>(1)</sup> Sin embargo, no se conoce la capacidad diagnóstica de las medidas de la función visual.

### OBJETIVOS

Evaluar la capacidad de la agudeza visual de alto y bajo contraste (AVAC y AVBC) y de la sensibilidad al contraste (SC) medidas en condiciones de luminancia fotópica y mesópica, para discriminar entre sujetos sanos y diabéticos tipo 2 sin retinopatía.

### MATERIAL Y MÉTODOS

**Tabla-1:** Media  $\pm$  (DE) de datos demográficos de la muestra de sujetos.

Muestra de sujetos		Media $\pm$ DE		
Grupo	n	Edad (años)	Duración de diabetes (años)	Hemoglobina glucosilada (%)
Controles	34	61 $\pm$ 5,1	- - -	5,7 $\pm$ 0,42
Diabéticos	30	64 $\pm$ 6,8	7,9 $\pm$ 4,2	6,9 $\pm$ 0,74

**Criterios de inclusión**

- AV con la mejor corrección de 20/20 o mejor.
- No enfermedad de los ojos, no medios oculares anormales y no uso de medicamentos oculares.
- Sin signos de retinopatía.

**Medidas**

- **AVAC y AVBC**  $\rightarrow$  Cartas de Bailey-Lovie de alto (96%) y bajo (10%) contraste en **condiciones fotópica** (85 cd/m<sup>2</sup>) y **mesópica** (0,1 cd/m<sup>2</sup>)
- **SC**  $\rightarrow$  Estímulos de redes de onda sinusoidal acromáticas de frecuencias espaciales 0,5, 1,0 y 2,0 c/g generados en el centro (10°) de un monitor CRT. Se usó el método psicofísico de escalera intervalo de dos alternativas de elección forzada para obtener los umbrales de contraste a luminancias medias fotópica (10 cd/m<sup>2</sup>) y mesópica (0,01 cd/m<sup>2</sup>).

**Parámetros que se compararon entre los grupos**

- Media ( $\pm$  DE) de la AVAC, la AVBC, y la SC en condiciones fotópica y mesópica.
- Las curvas ROC, considerándose con mejor capacidad diagnóstica la función visual con mayor área bajo la curva (ABC).

### CONCLUSIONES

La AV de alto y bajo contraste medida en condiciones de luminancia fotópica y mesópica fue capaz de discriminar entre sujetos sanos y diabéticos tipo 2 sin retinopatía. La sensibilidad al contraste medida en frecuencias espaciales bajas no demostró capacidad diagnóstica.

### REFERENCIAS

Jackson GR et al. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2012;96:699-703.

### AGRADECIMIENTOS

Con el apoyo de una beca de doctorado del Ministerio de Educación de Arabia Saudí concedida a Shroug Aldaham.

### RESULTADOS

- Las medias de AVAC y AVBC fotópica y mesópica fueron significativamente peor en los diabéticos que en los controles (tabla 1). La diferencia del número de letras entre los grupos en condiciones fotópicas fue en AVAC: 3,5; AVBC: 3, y en condiciones mesópicas AVAC: 3; AVBC: 4.

**Tabla-2:** Media  $\pm$  (DE) de la agudeza visual de alto (AVAC) y bajo (AVBC) contraste en condiciones fotópica y mesópica

Agudeza Visual	Media $\pm$ DE (logMAR)		P (t - test)	
	Controles	Diabéticos		
Fotópica	AVAC	- 0,03 $\pm$ 0,07	0,03 $\pm$ 0,09	0,001
	AVBC	0,01 $\pm$ 0,09	0,16 $\pm$ 0,09	0,01
Mesópica	AVAC	0,89 $\pm$ 0,08	0,95 $\pm$ 0,11	0,02
	AVBC	0,47 $\pm$ 0,090	0,56 $\pm$ 0,12	0,001

• No hubo diferencias significativas en la SC media fotópica y mesópica entre el grupo control y diabético para ninguna de las frecuencias espaciales examinadas (figura 1).

**Figura-1:** Log de la sensibilidad al contraste en condiciones fotópica (A) y mesópica (B) para las frecuencias espaciales de 0,5, 1 y 2 c/g

- Aunque valores ABC inferiores a 0,70 indican poca capacidad diagnóstica, no hubo diferencias significativas entre los valores ABC de las distintas AV (figura 2).

**Figura-2:** Las curvas ROC para AVAC y AVBC en condiciones fotópica y mesópica.



## Disk Halo Size and Mesopic Visual Acuity in Type 2 Diabetics without Retinopathy

Shroug M. Aldaham<sup>1</sup>, María del Carmen Martín-Ridaura<sup>2</sup>, Ana Rosa Barrio<sup>1</sup>, Beatriz Antona<sup>1</sup>,  
María Jesús Pérez-Carrasco<sup>1</sup>, María Cinta Puell<sup>1</sup>

(1) Applied Vision Research group, Faculty of Optics and Optometry, Complutense University of Madrid;

(2) Diabetes Unit, Health promotion and prevention services, Madrid City Hall

European Academy of Optics and Optometry 2016 (Berlin; 19 – 22 May 2016) / saldaham@ucm.es



### Background

Early retinal neurosensory dysfunction occurs before any apparent retinal vascular changes in type 2 diabetes.<sup>(1)</sup> In diabetics without retinopathy, a decrease in mesopic contrast sensitivity<sup>(2)</sup> and in low contrast VA<sup>(3-5)</sup> has been reported. The information however is lacking about the diagnostic capacity of the mesopic high contrast (HCVA), low contrast (LCVA) visual acuity, and disk halo size produced by glare source.<sup>(6)</sup>

### Purpose

- To test HCVA, LCVA, and disk halo size tested under mesopic luminance conditions in type 2 diabetics without retinopathy and compare it with healthy controls.
- To evaluate the diagnostic capacity of the HCVA, LCVA, and the disk halo size.

### Methods

Table-1: Demographic data for the control and the diabetic groups.

Group	n	Age (years)	Mean ± SD	
			Diabetes Duration	Glycosylated Hemoglobin
Controls	36	60.9 ± 5.1	---	5.7 ± 0.42
Diabetics	32	63.6 ± 6.8	7.7 ± 4.5	6.8 ± 0.74
P-value		0.07 <sup>†</sup>	---	< 0.0001 <sup>‡</sup>

### Inclusion Criteria and Visual Function Examination

- Best corrected VA of 20/20 or better, and spherical refractive error < 6D.
- No ocular pathology, clear ocular media, and and/or no use of ocular medication.
- No signs of retinopathy.
- Disk halo size was measured using the Vision Monitor (MonCv3, Metrovision, Pénchenies, France) and low luminance (5 cd/m<sup>2</sup>) optotypes presented at a distance of 2.5 meters.
- HCVA and LCVA was tested under mesopic luminance conditions (0.1 cd/m<sup>2</sup>) using the Bailey-Lovie LogMAR chart at a distance of 4 meters.

### Main Outcome Measures

- Mean (± SD) of mesopic HCVA and LCVA, and disk halo radius (median).
- Receiver operating characteristic (ROC) curves for the VA and disk halo. The diagnostic capacity of the tested visual functions was evaluated by the area under the curve (AUC).

### Conclusion

Type 2 diabetics without retinopathy showed a larger disk halo size, and worse mesopic HCVA and LCVA compared to controls. Halo size and VA tests have a good diagnostic capacity to differentiate between diabetics and healthy controls.

### References

- 1) Antonetti DA, Barber AJ, Branson SK *et al.* Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006; **55**: 2401-11.
- 2) Dosso AA, Yenice-Ustun F, Sommerhalder J, Golay A, Morel Y, Leuenberger PM. Contrast sensitivity in obese dyslipidemic patients with insulin resistance. *Arch Ophthalmol* 1998; **116**: 1316-20.
- 3) Regan D, Neima D. Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol* 1984; **68**: 885-9.
- 4) Dhamdhare KP, Schneek ME, Bearse MA, Jr., Lam W, Barez S, Adams AJ. Assessment of macular function using the SKILL Card in adults with type 2 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; **55**: 3368-74.
- 5) Sukha AY, Rubin A. High, medium, and low contrast visual acuities in diabetic retinal disease. *Optom Vis Sci* 2009; **86**: 1086-95.
- 6) Puell MC, Perez-Carrasco MJ, Barrio A, Antona B, Palomo-Alvarez C. Normal values for the size of a halo produced by a glare source. *J Refract Surg* 2013; **29**: 618-22.

### Acknowledgement

Supported by a Doctoral scholarship from the Saudi Ministry of Education to Shroug Aldaham.

Disclosure: None of the authors have any financial or proprietary interest in the test materials described.

### Results

- Compared to controls, the diabetic group showed a significant larger mean halo radius (log min arc) and worse mean mesopic (logMAR) VA (Table 2).

- AUC values (± SE) were 0.66 ± 0.07 (95% CI: 0.53-0.79), 0.72 ± 0.06 (95% CI: 0.59-0.84), 0.65 ± 0.07 (95% CI: 0.52-0.78) (p < 0.05) for the halo radius, mesopic HCVA, and LCVA, respectively (figure 2).

- The ROC area differences between the three visual function tests were not significant (table 3).

Table-2: mean ± SD of the mesopic VA and disk halo size in the control and the diabetic groups.

Group	Disk Halo Radius (log min arc)	Mesopic Visual Acuity (logMAR)	
		HCVA	LCVA
Controls	1.96 ± 0.12 (median = 1.94)	0.47 ± 0.09	0.89 ± 0.08
Diabetics	2.06 ± 0.18 (median = 2.04)	0.54 ± 0.10	0.94 ± 0.11
P-value	0.02 <sup>‡</sup>	0.01 <sup>†</sup>	0.03 <sup>†</sup>

HCVA: high contrast VA; LCVA: low contrast VA; †: Independent t-test; ‡: Mann-Whitney U-test.

Table-3: Sensitivity, Specificity, and cut-off values for the disk halo radius and mesopic VA.

	Sensitivity% (95% CI)	Specificity (95% CI)	Cut-off value	ROC area differences
Disk halo radius	66.7 (48.2-82.0)	66.7 (48.2-82.0)	> 1.99	
Mesopic HCVA	81.8 (64.5-93.0)	55.9 (37.9-72.8)	> 0.47	P > 0.05
Mesopic LCVA	61.3 (42.2-78.2)	66.7 (49.0-81.4)	> 0.90	

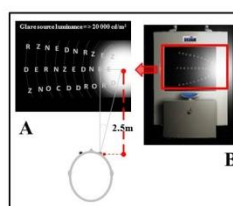


Figure-1: The angle subtended at a distance of 2.5 meters that is formed by the halo radius (A) and the vision monitor (B); (adapted from Puell *et al.* 2013<sup>6</sup>).

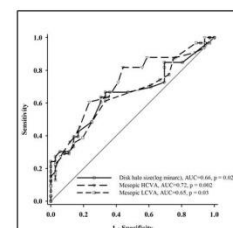


Figure-2: ROC curve for disk halo size, mesopic high (HCVA) and low (LCVA) contrast VA.



## Frequency Doubling Technology Perimetry and Retinal Nerve Fiber Layer Correlation in Type 2 Diabetics without Retinopathy

Shroug M. Aldaham<sup>1</sup>, María del Carmen Martín-Ridaura<sup>2</sup>, María Cinta Puell<sup>1</sup>(1)Applied Vision Research group, Faculty of Optics and Optometry, Complutense University of Madrid; (2) Diabetes Unit, Health promotion and prevention services, Madrid City Hall  
European Vision and Eye Research 2016 (Nice ; 5 – 8 October 2016) / saidaham@ucm.es

## Background

The frequency doubling technology (FDT) perimetry assesses the inner retinal function.<sup>(1,2)</sup> Decreased retinal sensitivity before the presence of vascular lesions have been reported in type 1 and 2 diabetics without retinopathy using the FDT perimetry.<sup>(3,4)</sup> Alterations in visual field (VF) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were reported in diabetics.<sup>(5)</sup> Little is known however about the extent to which VF and RNFL changes are affected and their correlations using the FDT perimetry.

## Purpose

The purpose was to assess the RNFL thickness and its correlation with VF parameters in type 2 diabetics without retinopathy with well controlled glucose level and good standard visual acuity.

## Methods

Table 1: Demographic data for the control and the diabetic groups.

Group	n	Age (years)	Diabetes Duration (years)	Glycosylated Hemoglobin
Controls	28	60.7 ± 4.9	---	5.7 ± 0.32 (median = 5.7)
Diabetics	17	63.4 ± 5.6	8.4 ± 4.8	6.7 ± 0.60 (median = 6.5)
P-value		0.09	---	< 0.0001†

## Inclusion Criteria

- Best corrected VA of 20/20 or better, and spherical refractive error < 6D.
- No ocular pathology, clear ocular media, and no use of ocular medication.
- No signs of retinopathy in the diabetic group.

## Main Outcome Measures

- **FDT parameters:** Mean± SD of mean deviation(MD) and pattern standard deviation(PSD).
- **Retinal nerve fiber layer thickness (µm):** Mean± SD of the ganglion cell layer-inner plexiform layer (GC IPL) and the retinal nerve fiber layer (RNFL).
- Forward stepwise multiple linear regression analysis to show any independent association of the RNFL thickness with the FDT parameters.

## Instrumentation and testing protocols

- **FDT parameters:** FDT perimeter (Welch Allyn Inc., Skaneateles, New York, U.S.A., Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, U.S.A) using the full C-20 threshold program
- **RNFL thickness:** Zeiss Cirrus 4000-HD spectral domain OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) using the optic disc 200x200 and macular cube 512x128 scanning protocols.

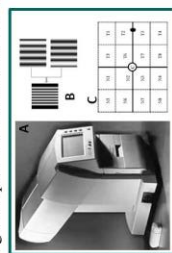


Figure 1: The FDT perimeter (A), the low spatial frequency sineoidal grating (0.25 cpd) modulated at high temporal frequency (25Hz) (B), and the 11 locations in the 20° VF map of the right eye (C). T: temporal; N: nasal; C: central; S: superior. (Adapted from Adams et al. and Johnson et al.)



Figure 2: The Cirrus 4000-HD SD-OCT (A), and the OCT acquired image (B).

## Results

- The FDT results showed a significant decrease in sensitivity in some VF locations (figure 3), no significant difference in the MD, and a significantly higher PSD in the diabetic group compared to the controls (table 2).
- The RNFL showed a trend of decreased thickness in the diabetic group compared to the controls but was not significant (table 2).
- Forward stepwise multiple linear regression showed that decreased the RNFL thickness was independently associated with higher PSD (figure 4) ( $F = 8.05$ ,  $R^2 = 34.9\%$ ,  $p = 0.013$ ).

Table 2: mean ± SD of the FDT global indices and RNFL thickness in the control and the diabetic groups.

Variable	Mean ± SD		
	FDT global indices (dB)	PSD	RNFL thickness (µm)
Controls	-1.96 ± 1.80	3.47 ± 0.60	82.00 ± 4.9 (median=83.3)
Diabetics	-2.87 ± 1.49	3.89 ± 0.36	81.06 ± 7.2 (median=82.0)
P-value	0.09	0.01	0.33

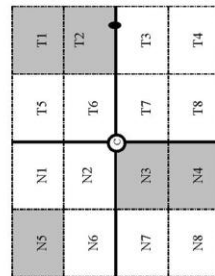
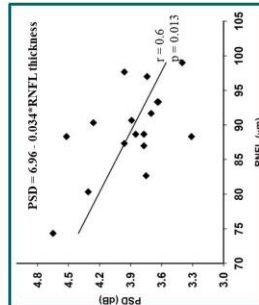
Figure 3: The gray shaded VF locations show a significant decreased sensitivity ( $p < 0.05$ ).

Figure 4: Correlation between RNFL and PSD.

## Conclusions

Apparent VF changes precede RNFL thickness thinning in type 2 diabetics without retinopathy. Also, the RNFL thickness shows a negative correlation with the PSD of the FDT parameter.

## References

- 1) Jackson G R et al. Visual dysfunction associated with diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2010; 10 (5): 380-384.
- 2) Jackson G R et al. Inner retinal visual dysfunction is a sensitive marker of non-proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96 (5): 699-703.
- 3) Aldaham S et al. Frequency-Doubling Perimetry in Type 2 Diabetics without Retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2015; 93: Abstract.
- 4) Pruthi L et al. Changes in frequency-doubling perimetry in patients with type 2 diabetes prior to retinopathy. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 341269.
- 5) Reatman T et al. Impact of diabetes on glaucoma screening using frequency-doubling perimetry. *Ophthalmology*. 2004; 111 (11): 2135-2136.
- 6) Adams C W et al. Normal aging effects for frequency doubling technology perimetry. *Optom Vis Sci*. 1999; 76 (6): 582-587.
- 7) Johnson C A et al. Frequency doubling technology perimetry using a 24-2 stimulus presentation pattern. *Optom Vis Sci*. 1999; 76 (8): 571-581.

## Acknowledgements

- Supported by a Doctoral scholarship from the Saudi Ministry of Education to Shroug Aldaham.
- The authors would like to thank Carl Zeiss Company Spain for lending the instrument to the Optometry Clinic.



DISCLOSURE  
none of the authors have any financial or proprietary interest in the test materials described

## 14.16. Anexo O: Permisos de derechos del autor

Page 1 of 3

### JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 10, 2016

This Agreement between Shroug M. Aldaham ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3985661422533
License date	Nov 10, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Acta Ophthalmologica
Licensed Content Title	Mesopic Visual Acuity in Type2 Diabetes without Retinopathy
Licensed Content Author	S. Aldaham,M.D.C. Martin-Ridura,A.R. Barrio,B. Antona,J. Carballo-Álvarez,M. Puell
Licensed Content Date	Sep 23, 2015
Licensed Content Pages	1
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Abstract
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Función visual fotópica y mesópica y el perfil del espesor retiniano en diabéticos tipo 2 sin retinopatía
Expected completion date	Dec 2016
Expected size (number of pages)	239
Requestor Location	Shroug M. Aldaham Madrid
	Madrid, Spain Attn: Shroug M. Aldaham
Publisher Tax ID	EU826007151
Billing Type	Invoice
Billing Address	Shroug M. Aldaham
	Madrid, Spain Attn: Shroug M. Aldaham
Total	<b>0.00 EUR</b>

Terms and Conditions

#### TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

#### Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.

- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.

- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

#### WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

##### The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

##### Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

##### Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

##### Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

#### Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? [customer@copyright.com](mailto:customer@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.



# JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 10, 2016

This Agreement between Shroug M. Aldaham ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3985670357205
License date	Nov 10, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Acta Ophthalmologica
Licensed Content Title	Frequency-Doubling Perimetry in Type2 Diabetes without Retinopathy
Licensed Content Author	S. Aldaham, M.D.C. Martín-Ridura, M.J. Pérez-Carrasco, C. Palomo-Álvarez, J. Carballo-Álvarez, M. Puell
Licensed Content Date	Sep 23, 2015
Licensed Content Pages	1
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Abstract
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Función visual fotópica y mesópica y el perfil del espesor retiniano en diabéticos tipo 2 sin retinopatía
Expected completion date	Dec 2016
Expected size (number of pages)	239
Requestor Location	Shroug M. Aldaham
	Madrid, Spain Attn: Shroug M. Aldaham
Publisher Tax ID	EU826007151
Billing Type	Invoice
Billing Address	Shroug M. Aldaham

Madrid, Spain  
Attn: Shroug M. Aldaham

**Total 0.00 EUR**

Terms and Conditions

## TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

### Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.

- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.



- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

#### WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

##### The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

##### Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

##### Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

##### Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

#### Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? [customer@copyright.com](mailto:customer@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

# JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 10, 2016

This Agreement between Shroug M. Aldaham ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3985670456934
License date	Nov 10, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Acta Ophthalmologica
Licensed Content Title	Frequency doubling technology perimetry and retinal fiber layer correlation in type 2 diabetics without retinopathy
Licensed Content Author	S. Aldaham,M.D.C. Martin-Ridaura,M.C. Puell
Licensed Content Date	Sep 14, 2016
Licensed Content Pages	1
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Abstract
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Función visual fotópica y mesópica y el perfil del espesor retiniano en diabéticos tipo 2 sin retinopatía
Expected completion date	Dec 2016
Expected size (number of pages)	239
Requestor Location	Shroug M. Aldaham
	Madrid, Spain Attn: Shroug M. Aldaham
Publisher Tax ID	EU826007151
Billing Type	Invoice
Billing Address	Shroug M. Aldaham

Madrid, Spain  
Attn: Shroug M. Aldaham

**Total 0.00 EUR**

Terms and Conditions

## TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

### Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.

- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.

- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

#### WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

##### The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

##### Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

##### Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

##### Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

#### Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? [customer@copyright.com](mailto:customer@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.